Aus der Frauenklinik
der Universität Düsseldorf

(Direktor : Prof . Dr . L . Beck)

UTERINE UND KARDIOVASKULÄRE VERÄNDERUNGEN BEI THERAPIE MIT BETASYMPATHOMIMETIKA IN DER GEBURTSHILFE (KATECHOLAMIN-TOKOLYSE)

Habilitationsschrift

Der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Michael Steyer

Düsseldorf ~~1980~~ 1981

UNIV. LEIDEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536504_0027

Aus der Frauenklinik
der Universität Düsseldorf

(Direktor : Prof . Dr . L . Beck)

UTERINE UND KARDIOVASKULÄRE VERÄNDERUNGEN BEI THERAPIE MIT BETASYMPATHOMIMETIKA IN DER GEBURTSHILFE (KATECHOLAMIN-TOKOLYSE)

Habilitationsschrift

Der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Michael Steyer

Düsseldorf 1980

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
	Tokolysetherapie in der Geburtshilfe	1
2.	AUFGABENSTELLUNG DER ARBEIT	9
3.	METHODIK	11
	Mütterliche Herzfrequenz (HF(M))	13
	Mütterlicher Blutdruck (RR)	13
	Allgemeine Nebenwirkungen	14
	Uterusaktivität	14
	Fetale Herzfrequenz (HF(F))	15
4.	ERGEBNISSE	18
4.1.	β_2-Rezeptorstimulation	18
4.1.1.	Wehenhemmung bei intravenöser Tokolyse	18
4.1.2.	Wehenhemmung bei oraler Tokolyse	28
4.1.3.	Herz-Kreislauf-Veränderungen bei intravenöser Tokolyse	29
4.1.4.	Herz-Kreislauf-Veränderungen bei oraler Tokolyse	35
4.2.	Kombination β_2-Rezeptor-Stimulation/ß-Blockade	44
4.2.1.	Unspezifische Blockade	44
4.2.2.	β_1-Rezeptorblockade	49
5.	DISKUSSION	53
5.1.	Wirkungsspektrum bei β_2-Sympathomimetika-Verabreichung	53
5.2.	Mögliche Pathomechanismen der Herz-Kreislauf- und Lungenkomplikationen	59
5.3.	Verbesserungsmöglichkeiten der Tokolysetherapie	69
6.	KRITIK DER METHODE	75
7.	ZUSAMMENFASSUNG	88
8.	LITERATURVERZEICHNIS	

1. EINLEITUNG

Tokolysetherapie in der Geburtshilfe

Sympathomimetika werden in der Geburtshilfe zur Wehenhemmung (Tokolyse) angewandt. Die hauptsächlichen Indikationen sind die Unterdrückung vorzeitiger Wehen bei drohender Frühgeburt und die Relaxierung des Uterus während der Geburt bei wehenbedingter fetaler Hypoxie.

Die Frühgeburtlichkeit ist die Hauptursache der Säuglingssterblichkeit. Bei einem Anteil von ca. 7 % aller Geburten bilden Frühgeborene mit einem Gewicht unter 2.500 g mit ca. 55 % das Hauptkontingent aller perinatalen Todesfälle (88, 105, 207).
Die Geburt belastet unreife Kinder in besonderem Maße. Daß bei ihnen bereits die Frühmorbidität erhöht ist, hat ALBRECHT (4) in einer kritischen Analyse der geburtshilflichen Daten der Jahre 1973 und 1974 der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf gezeigt. Der Prozentsatz an erniedrigten APGAR- und Nabelschnur-pH-Werten, den unmittelbar post partum wesentlichsten für uns faßbaren Parameter des kindlichen Zustandes, ist bei Frühgeborenen erhöht (Abb. 1).

Geburts-gewicht	≤ 2500g	> 2500g
APGAR 1 ≤ 6 // pH NA ≤ 7.18	31 % // 20 %	6 % // 12 %
APGAR 1 > 6 // pH NA > 7.18	69 % // 80 %	94 % // 88 %

Abbildung 1: Abhängigkeit der kindlichen Frühmorbidität vom Geburtsgewicht. Häufigkeitsverteilung von Ein-Minuten-APGAR-Score (APGAR 1) und von Nabel-Arterien-pH-Wert (pH NA), (nach ALBRECHT (4)).

Was die perinatale Mortalität anbelangt, so machten Kinder mit einem Geburtsgewicht ≤ 2.500 g in dem von ihm untersuchten Kollektiv 75 % der insgesamt 1,9 % perinatal verstorbenen Kinder aus.
Die Oberlebensrate ist bei Frühgeborenen vom Reifegrad abhängig und korreliert mit dem Geburtsgewicht (Abb. 2) (88, 207). Nach einer von SCHMIDT (1972) durchgeführten Einzelfallanalyse der perinatalen Säuglingssterblichkeit sind bei unreifen Kindern postpartale Störungen der Respiration die Haupttodesursache. Reife Kinder sterben demgegenüber, von nicht lebensfähigen Mißbildungen abgesehen, am häufigsten an einer intrauterinen Asphyxie. Sie ist meistens Folge von Nabelschnurkomplikationen oder einer Plazentainsuffizienz (52).

Geburts-gewicht	- 1000g	1001 - 1500g	1501 - 2000g	2001 - 2500g
Oberlebens-rate				
(v.Harnack)	4 - 8%	48 - 58%	82 - 88%	95 - 97%
(Schmidt)	11.7%	31.8%	72.8%	92.1%

Abbildung 2: Abhängigkeit der perinatalen kindlichen Mortalität vom Geburtsgewicht. Überlebensrate Frühgeborener in repräsentativen Beobachtungsreihen (nach v. HARNACK (88) und SCHMIDT (207)).

Die Bemühungen zur Senkung der perinatalen kindlichen Morbidität und Mortalität gelten im wesentlichen ihren beiden Hauptursachen Frühgeburtlichkeit und intrauterine Hypoxie (106, 190).

Die komplexen Ursachen beider Störungen sind vorwiegend im sozialmedizinischen Bereich zu suchen (83, 204, 235). Präventive Maßnahmen knüpfen sich an die Ausnutzung von Vorsorgeuntersuchungen durch die Schwangere. Wegen der vermehrten Nichtinanspruchnahme der Schwangerenvorsorge gerade

durch die Mütter gefährdeter Kinder liegt eine vorbeugende Beeinflussung der Säuglingssterblichkeit zum Teil außerhalb des Einflußbereiches des Geburtshelfers (6, 136, 162, 175, 241).
Die Früherkennung der drohenden Frühgeburt und der Hypoxiegefährdung des Kindes konnte in den letzten Jahren durch Entwicklung moderner Verfahren verbessert werden. Die Registrierung vorzeitiger Wehentätigkeit wird durch die Tokometrie erleichtert. Zur Oberwachung der Plazentafunktion stehen antepartal Ultraschall, endokrinologische Verfahren und die Amnioskopie zur Verfügung, die Zustandsdiagnostik des Feten wird unter der Geburt durch die Cardiotokographie und durch Mikroblutuntersuchungen ermöglicht.
Eine therapeutische Beeinflussung beider Hauptursachen der perinatalen Gefährdung führt über die medikamentöse Wehenhemmung.
Bei vorzeitiger Wehentätigkeit wird durch wehenhemmende Maßnahmen versucht, die Geburt bis zur 37. Schwangerschaftswoche (SSW) zu verzögern 71, 106), dem frühesten Zeitpunkt einer ausreichenden Differenzierung der zum extrauterinen Leben notwendigen Organsysteme. Ein Zeitgewinn von 2-3 Tagen bis zur Wirksamkeit einer medikamentösen Beschleunigung der fetalen Lungenreife gilt dabei als Teilerfolg (188).
Unter der Geburt wird bei wehenbedingter Verminderung der Plazentaperfusion eine Relaxierung des Uterus durchgeführt. In Abhängigkeit vom Grad der fetalen Azidose ermöglicht sie eine intrauterine Reanimation oder die Einleitung von Maßnahmen für eine sofortige operative Geburtsbeendigung (203).

β_2-Sympathomimetika haben in beiden Situationen ihre pharmakologische Wirksamkeit auf das Myometrium bewiesen (7, 260, 268).
Das beabsichtigte Ziel einer Geburtsverzögerung über einige Tage bzw. bis zur 37. SSW wird durch Ruhigstellung des Uterus in der Mehrzahl der behandelten Fälle erreicht (Abb. 3) (70, 108, 146, 189, 201, 202, 256).

Tokolytikum	Autoren	Anzahl der Fälle	Erfolgs-definition	Erfolg
Fenoterol	Klöck u. Mitarb.	108	> 37 SSW	76 %
	Richter u. Mitarb.	66	> 14 Tage > 37 SSW	89 % 58 %
	Weidinger u. Mitarb.	64	> 21 Tage > 36 SSW	75 % 66 %
Ritodrine	Fröhlich u. Mitarb.	65	> 7 Tage > 37 SSW	75 % 49 %
	Lauersen u. Mitarb.	68	> 3 Tage > 37 SSW	90 % 51 %
	Renaud u. Mitarb.	64	> 24 Std > 7 Tage > 36 SSW	87 % 80 % 73 %
	Richter u. Mitarb.	67	> 14 Tage > 37 SSW	69 % 49 %
	Wesselius u. Mitarb.	35	> 7 Tage > 37 SSW	77 % 23 %

Abbildung 3: Erfolge der Langzeittokolyse mit Sympathomimetika (Auszug aus einem Literaturvergleich von RICHTER und WIEST (189).

Bei konsequenter Anwendung von Tokolytika wird ein deutlicher Rückgang der Frühgeborenenrate berichtet (4, 210).

Auch unter der Geburt ist in Notfallsituationen eine vorübergehende Ausschaltung der Wehentätigkeit mit Hilfe von β_2-Sympathomimetika möglich (Abb. 4) (192, 267).

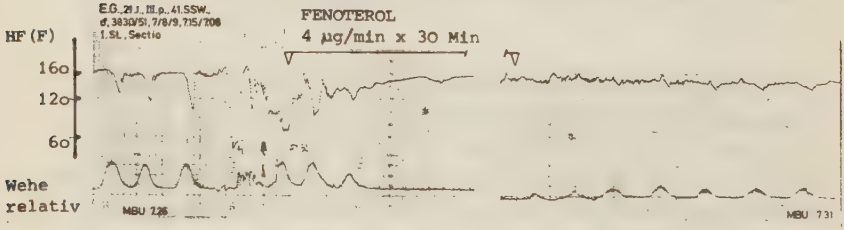


Abbildung 4: Fenoterol-Tokolyse zur intrauterinen Reanimation bei Verdacht auf beginnende fetale Azidose: v.l.n.r. Dezelerationen der fetalen Herzfrequenz (oben) synchron zur Wehentätigkeit (unten), Mikroblutuntersuchung (MBU) pH 7,26, nach 30 Minuten Wehenhemmung und O_2-Gabe MBU pH 7,31.

Der medizinische Nutzen tokolytischer Maßnahmen zur Verminderung der perinatalen kindlichen Mortalität konnte von SALING (203) anhand von verbesserten Überlebenschancen Neugeborener seit Anwendung dieser Substanzen eindrucksvoll dokumentiert werden (Abb. 5).

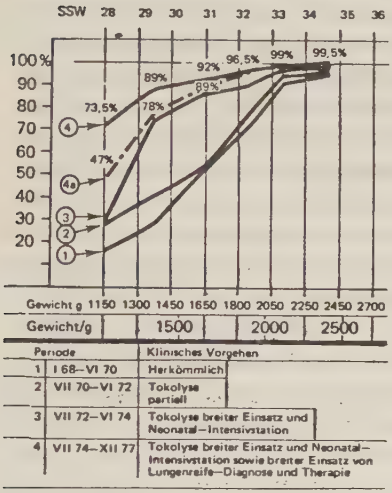


Abbildung 5: Besserung der Überlebenschancen Lebendgeborener in den Jahren 1968 bis 1977. (nach SALING (203)).
1-4: vom 1.- 7. Lebenstag
4a: vom 1.-28. Lebenstag

Der therapeutischen Anwendung von Sympathomimetika zur Wehenhemmung liegen die physiologischen Grundlagen des Betarezeptoren-Konzeptes zugrunde. Die Unterscheidung in alpha- und betaadrenerge Rezeptoren geht auf ALQUIST (1949) zurück (3). Beim Vergleich der Wirkung der drei Sympathomimetika Adrenalin, Noradrenalin und Isoprenalin an der peripheren Strombahn lassen sich unterschiedliche Reaktionen beobachten: Adrenalin bewirkt in niedrigen Dosen eine Blutdrucksenkung, hohe Dosen steigern den Blutdruck. Noradrenalin führt demgegenüber ausschließlich zu einer Blut-

druckerhöhung, Isoprenalin ausschließlich zu einer Blutdrucksenkung. Entsprechend den von diesen Substanzen ausgelösten Reaktionen werden seitdem an den Zellmembranen α- und ß-Rezeptoren unterschieden. Untersuchungen von LANDS (1967) (141) zeigten, daß es sich bei den ß-Rezeptoren um ein pharmakologisch uneinheitlich reagierendes Substrat handelt. Die Effekte einer Reihe von Derivaten des Isoprenalins ergaben bei einer unterschiedlichen Wirkungsstärke eine gute Korrelation zwischen kardialer Frequenz und Kontraktion einerseits und zwischen Uterusrelaxierung, Gefäßerweiterung und Bronchodilatation zum anderen. Seitdem wird der Rezeptor, der eine Tachykardie verursacht, $ß_1$-Rezeptor genannt und dem $ß_2$-Rezeptor gegenübergestellt, durch den eine Erschlaffung der glatten Muskulatur von Uterus und Gefäßwand bewirkt wird. Medikamente, die diese Rezeptoren beeinflussen, werden entsprechend ihrer dominierenden Wirkung als $ß_1$- oder $ß_2$-selektive Adrenergika bezeichnet (176). Die Wirkungsrelation des Isoprenalin wird dabei 1:1 gesetzt. Substanzen, die eine Stimulation gezielt antagonisieren, werden $ß_1$- oder $ß_2$-selektive Blocker genannt (79).
Für beide Rezeptorgruppen besteht keine absolute Organspezifität. Sie werden nebeneinander gefunden, wobei ihre relativen Konzentrationen in den einzelnen Geweben unterschiedlich sind. So enthält zum Beispiel das Myokard vorwiegend $ß_1$- und nur wenige $ß_2$-Rezeptoren, während sich in der visceralen glatten Muskulatur hauptsächlich $ß_2$-Rezeptoren finden (40). Der Effekt, den eine adrenerge Substanz auslöst, entspricht der Anzahl der von ihr stimulierten Rezeptoren. Diese ist wiederum abhängig von der relativen Affinität der Substanz zum $ß_1$- oder $ß_2$-Rezeptor und der relativen Konzentration beider Rezeptortypen im jeweiligen Gewebe.
Das Myometrium enthält α- und ß-Rezeptoren und reagiert je nach Funktionszustand unterschiedlich (5, 77, 119, 131, 180). Östrogene erhöhen die Reaktion des α-Rezeptors, während bei ihrem Fehlen, z.B. postmenopausal, nur der ß-Rezeptor aktiv ist. Adrenalin verursacht am nichtschwangeren Uterus in der Sekretionsphase eine inhibitorische, in der Proliferationsphase eine exzitatorische Reaktion (248).

Auch der schwangere Uterus reagiert je nach Adrenalindosis unterschiedlich (248): Hohe Konzentrationen führen zu einer Kontraktion, niedrige Dosen bewirken eine Erschlaffung des Myometriums. Isoprenalin hat unabhängig vom hormonellen Zustand eine ausschließlich relaxierende Wirkung (180). Sein inhibitorischer Effekt auf die Uterusmuskulatur wird über ß-Rezeptoren vermittelt. Er ist durch eine pharmakologische α-Blockade unbeeinflußbar und wird durch ß-Blocker aufgehoben.

ß-Rezeptoren lassen sich in vielen Organen nachweisen. Ihre Stimulation führt dort zu unterschiedlichen Reaktionen (45, 78, 142, 149, 209, 239, 246): Am Herzen zu einer Steigerung von Frequenz und Kraft der Kontraktion, an der glatten Muskulatur der Gefäße, des Darmes, der Blase und der Bronchien zu einer Relaxation. Darüberhinaus kommt es zu einer Vielzahl von metabolischen Veränderungen wie z. B. der Lipolyse im Fettgewebe und dem Glykogenabbau in der Muskulatur.
Diese nichtuterinen oder systhemischen Veränderungen treten auch bei Verabreichung von $ß_2$-Sympathomimetika zur Wehenhemmung auf (119, 152, 153, 166). Die kardiale Stimulation ist dabei am klinisch auffälligsten. Relevante Nachteile einer geburtshilflichen Anwendung der $ß_2$-Sympathomimetika wurden in den ersten Jahren ihres kontrollierten klinischen Einsatzes nicht beobachtet. Diese Substanzen wurden daher über lange Zeit als "im wesentlichen gefahrlos für die Schwangere" angesehen (99, 170). In den letzten Jahren häufen sich jedoch Berichte über gravierende Komplikationen mit pulmonaler und kardiovaskulärer Symptomatik, einschließlich Todesfällen, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit tokolytischen Maßnahmen stehen (13, 23, 41, 47, 48, 49, 50, 51, 54, 60, 80, 97, 102, 118, 143, 191, 193, 230, 238, 263). Sie haben den Verdacht auf eine schwere mütterliche Gefährdung bei Anwendung von ß-Mimetika zur Wehenhemmung geweckt, der die Erfolgsbilanz ihres geburtshilflichen Einsatzes in zunehmendem Maße beeinträchtigt. Dem wirksamen Beitrag dieser Medikamente zur Reduktion der perinatalen kindlichen Morbidität und Mortalität steht seitdem ein als wahrscheinlich anzunehmender Anteil an der geburtshilflich mütterlichen Morbidität und Mortalität gegenüber.

Bei einer tokolytischen Behandlung in ca. 10 % (7-30 %) aller Graviditäten (99) unterliegen derzeit in der Bundesrepublik jährlich ca. 50.000 Schwangere einem zur Zeit nicht ausreichend kalkulierbaren Risiko einer Schädigung durch Katecholaminverabreichung. Diese Tatsache macht engagierte wissenschaftliche Bemühungen um weitere Kenntnisse der Veränderungen bei $ß_2$-Rezeptorstimulation sowie um Verbesserungsmöglichkeiten des Prinzips der medikamentösen Wehenhemmung notwendig.
Ober die enge Beziehung zwischen Myokard und ß-adrenergen Stoffen liegen mehrere experimentell-pharmakologische und allgemein-klinische Erfahrungen vor (178, 216, 226). Aus den Veränderungen, die wir bei der Tokolysetherapie im geburtshilflich-klinischen Bereich regelmäßig sehen und die sich bei kontrollierten Untersuchungsbedingungen exakt quantifizieren lassen, können zusätzliche Hinweise auf eine mögliche Pathogenese der in letzter Zeit in zunehmendem Maße beobachteten kardiovaskulären Zwischenfälle abgeleitet werden.

2. AUFGABENSTELLUNG DER ARBEIT

Aufgabe der Untersuchungen war es, detaillierte Kenntnisse der Herz-Kreislauf-Veränderungen während β_2-Sympathomimetika-Tokolyse in Relation zur Uteruswirkung zu erarbeiten.

Im ersten Teil der Ergebnisse werden die pharmakologischen Veränderungen entsprechend der klinischen Praxis bei Hemmung vorzeitiger Wehentätigkeit und bei der vorübergehenden Relaxierung des Uterus während der Geburt vorgestellt. Die praktizierten Applikationsformen sind dabei:

- die über Wochen durchgeführte orale Langzeittherapie im unteren Dosisbereich und
- die über Stunden andauernde intravenöse Infusion mit mittleren Pharmakakonzentrationen bzw. momentane hochdosierte Bolusinjektion.

Die experimentellen Untersuchungen orientieren sich an dem klinisch üblichen Dosisbereich. Er beträgt für das in den Untersuchungen verwandte Fenoterol* 30-60 mg/Tag oral oder 60-240 µg/Std. i.v. bzw. maximal 50 µg als Bolus (252). Fenoterol ist das in Deutschland am häufigsten verabreichte β_2-Sympathomimetikum zur Wehenhemmung.
Die Wirkungen einer hochdosierten intravenösen Fenoterol-Infusion wurden während Prostaglandin-induzierter Wehentätigkeit bei Aborteinleitungen in der Frühschwangerschaft untersucht. Die verabreichten Dosen der β_2-Sympathomimetika und die pharmakologischen Wirkungen bei Schwangeren waren der Situation einer Tokolyse unter der Geburt vergleichbar.

Im zweiten Teil der Ergebnisse werden Untersuchungen beschrieben, bei denen durch Zusatzmedikation von ß-Blockern eine Veränderung der Relation der pharmakologischen Wirkungen des Fenoterols zugunsten des in der Geburtshilfe erwünschten tokolytischen Effektes versucht wurde.

---

*) Partusisten$^{(R)}$

In neuerer Zeit von der pharmazeutischen Industrie entwickelte ß-lytische Substanzen (38, 96, 109, 205, 215, 217, 237) zeichnen sich bei niedriger Dosierung durch eine bevorzugte Hemmung der $ß_1$-Rezeptoren des Myokards aus. Demgegenüber werden durch sie die vaskulären und bronchialen $ß_2$-Rezeptoren nur unwesentlich blockiert. Angesicht dieser sogenannten Kardioselektivität stellte sich die Frage, ob diese Medikamente wegen ihres therapeutisch günstigen Verhältnisses von spezifischer $ß_1$- und unspezifischer $ß_2$-Wirkung geeignet sein könnten, eine Fenoterol-induzierte Tachykardie bei erhaltenem Tokolyseeffekt gezielt zu antagonisieren. Die Ergebnisse der Untersuchungen und die daraus für die Praxis ableitbaren Konsequenzen werden diskutiert.

Die Betonung der Untersuchungen lag auf den kardiovaskulären Veränderungen während $ß_2$-Sympathomimetika-Tokolyse. Im geburtshilflichen Bereich beinhalten sie die wesentlichsten Nebenwirkungen dieses Therapieprinzieps. Der Myometriumeffekt war nicht eigentliches Objekt der Untersuchungen. Ergebnisse hierzu werden der Vollständigkeit halber aufgeführt, jedoch nicht detailliert und kritisch ausgewertet.

Während das Hauptaugenmerk des Geburtshelfers bei Tokolysen bisher auf eine vollständige Wehenhemmung gerichtet war und die kardiovaskulären Wirkungen lange Zeit als lästige, unvermeidbare Nebeneffekte hingenommen wurden, sollten fortan die mütterlichen Kreislaufverhältnisse vermehrt in die therapeutischen Oberlegungen miteinbezogen werden. Kritisch diskutiert wird auch die pharmakologische Situation bei geburtshilflichen Tokolysen. Fast ausschließlich im Hinblick auf ihre Uteruswirkung gesehen, gelangen hier oft eine Vielzahl von Kreislauf-aktiven Substanzen zur Anwendung wie zum Beispiel Katecholaminderivate, Anaesthetika, Secalealkaloide und Oxytocin.

3. METHODIK

Bei 150 Schwangeren, die anamnestisch und elektrokardiographisch keinen Anhalt für eine Herzerkrankung boten, wurde wegen Frühgeburtsbestrebungen im letzten Trimenon vor Erreichen der 38. SSW eine Behandlung mit Fenoterol durchgeführt. Die Patientinnen befanden sich bei Beginn der Therapie in der 31. $\pm$ 4. SSW, bei Absetzen von Fenoterol in der 34. $\pm$ 3. SSW. Die Tagesdosis betrug 30-60 mg Fenoterol oral (6-12 Tabletten Partusisten). Sie richtete sich nach dem Ausmaß der vorzeitigen Wehentätigkeit zu Beginn der Therapie und wurde bei den in der Auswertung berücksichtigten Patienten während der Beobachtungsphase nicht verändert. Nur in Ausnahmefällen war initial wegen besonders starker Wehentätigkeit eine kurzzeitige i.v. Tokolyse bis zu einer Höchstdosis von 4 µg/min. notwendig.
Häufig wurden die Patientinnen mit Diazepam* sediert. Erschien der Erfolg einer Tokolysetherapie fraglich (z.B. bei vorzeitigem Blasensprung), wurde zur Akzelleration der fetalen Lungenreife Betamethason** verabreicht. Der Calciumantagonist Verapamil*** wurde nicht gegeben.

29 Patientinnen aus diesem Kollektiv wurden ohne und während stationärer Tokolyse einer Stufenbelastung unterzogen. Der zeitliche Abstand zwischen den Vergleichsmessungen betrug maximal 10 Tage. Die Belastung erfolgte an der Kletterstufe nach KALTENBACH (124) bei

- konstanter Stufenhöhe (25 cm), Metronomfrequenz 70 (= 17,5 Besteigungen pro Minute). Belastungsdauer 6 Minuten und bei
- zunehmender Stufenhöhe, Beginn mit 15 cm, Steigerung alle 3 Minuten um 5 cm bis maximal 40 cm, Metronomfrequenz ebenfalls 70/min.

Die durchschnittlich geforderte Leistung betrug 50-60 Watt.

Bei 21 kreislaufgesunden Frauen wurde aus medizinischer Indikation im II. Trimenon eine Interruptio durchgeführt.

---

*) Valium, **) Celestan Depot, ***) Isoptin

Sie erhielten nach Amniozentese unter Ultraschallkontrolle zur Wehen-induktion 40 mg Prostaglandin $F_2\alpha$* intraamnial (116, 129). Nach einer 5 mg Testdosis wurden die restlichen 35 mg nach weiteren 10 Minuten Beobachtungszeit verabreicht. Bei allen Patientinnen kam es innerhalb von 36 Stunden zur Ausstoßung der Frucht.
Die Schmerzausschaltung erfolgte durch eine kontinuierliche Peridural-anaesthesie mit Bupivacain**. Die Dosierung richtete sich nach dem klinischen Bedarf.
Nach Auftreten regelmäßiger Wehen wurde mit Fenoterol eine Wehenhemmung versucht. Die Patientinnen erhielten das Medikament in steigenden Konzentrationen einer zwanzigminütigen Infusion von 2/3/4/5 und 6 µg/min. oder 5/15/25/50 µg als Bolusinjektion innerhalb einer Minute verabreicht. Zwischen den Einzeldosen wurden einstündige Pausen eingehalten.

Bei 9 weiteren Patientinnen wurde der Antagonismus von ß-Stimulation und ß-Blockade während Prostaglandin-induzierter Wehentätigkeit in der Frühgravidität ermittelt.
Zwei von ihnen waren mit Propranolol*** antihypertensiv vorbehandelt. Hier wurde die Wirkung von 50 µg Fenoterol ohne nochmalige ß-Blockade untersucht.
7 Patientinnen erhielten 50 µg Fenoterol allein und 10 Minuten nach intravenöser Verabreichung von 2 mg Propranolol.

Bei 13 Herz-Kreislauf-gesunden Patientinnen wurde während Wehenhemmung unter der Geburt zur Minderung einer Fenoterol-induzierten Tachykardie eine kardioselektive ß-Blockade versucht. Sie befanden sich nach einer unauffälligen Schwangerschaft zeitgerecht in der Eröffnungsperiode.
Die Dosierung des Fenoterols betrug je nach tokolytischer Ansprechbarkeit maximal 4-5 µg/min. intravenös.

---

*) Minprostin$^{(R)}$, **) Carbostesin$^{(R)}$, ***) Dociton$^{(R)}$

Bei 5 Patientinnen wurde der ß-Blocker Metoprolol* in steigender Dosierung von 0,03/0,01/0,2/0,4/1,0/2,0 mg/min. in fünfminütigen Abschnitten bis zu einer Gesamtdosis von 20 mg innerhalb von ca. 30 Minuten verabreicht.
Bei 8 der Patientinnen erfolgte eine Minderung der Nebenwirkungen während Fenoterol-Tokolyse durch eine zusätzliche Injektion von 5 mg des ß-Blockers Atenolol** innerhalb von ca. 30 Sekunden.

Vor allen Maßnahmen erfolgte eine Aufklärung der Patientinnen über die Problematik und die Art der Untersuchungen. Die bei der Ermittlung der Dosis-Wirkungsbeziehungen verabreichten Dosen von 120 µg/Stunde Fenoterol bzw. 400 µg Gesamtdosis innerhalb von 5 Stunden sowie von 2 mg Propranolol werden in der Literatur als ungefährlich angesehen (149, 172, 192, 202, 252).

Mütterliche Herzfrequenz (HF(M))

Während der stationären Therapie von Frühgeburtsbestrebungen (orale Tokolyse) wurde die HF(M) im Rahmen der klinischen Überwachung 3 x täglich mit der Pulsuhr gemessen.
Im Verlauf der Belastungsuntersuchungen sowie bei allen intravenösen Verabreichungen der ß-Sympathomimetika errechnete ein Frequenzintegrator kontinuierlich die HF(M) aus dem über Brustwandelektroden abgeleiteten EKG. Eventuell auftretende Unregelmäßigkeiten der HF(M) konnten in dem parallel mitgeschriebenen EKG abgelesen werden.

Mütterlicher Blutdruck (RR)

Der RR wurde bei oraler Tokolyse 3 x täglich im Rahmen der klinischen Routine nach RIVA-ROCCI gemessen.

---

*) Beloc(R), **) Tenormin(R)

Während der Belastung war eine Registrierung des mütterlichen Blutdruckes aus technischen Gründen nur bei wenigen Patientinnen möglich. In diesen Fällen erfolgte eine diskontinuierliche Druckmessung mit einer automatischen Oberarmdruckmanschette.
Während Untersuchungen mit intravenöser Verabreichung der ß-Mimetika in der Frühschwangerschaft oder unter der Geburt erfolgten alle RR-Registrierungen kontinuierlich über einen Arteria radialis- open end-Katheter. Die Signale wurden über einen in Symphysenhöhe der Patientin abgeglichenen Druckwandler einem Elektromanometer zugeführt und auf einem Sechskanalschreiber registriert.

Allgemeine Nebenwirkungen

Während und nach Abschluß der Behandlung wurden die Patientinnen über subjektiv empfundene Nebenwirkungen befragt. Der Zeitpunkt des Auftretens und des Nachlassens der Beschwerden wurde festgehalten.

Im Hinblick auf eine eventuelle Myokardschädigung wurden vor Beginn der stationären Fenoterol-Therapie, während der ersten beiden Behandlungstage, am Ende der Therapiephase sowie an den beiden Tagen nach abgeschlossener Tokolyse die Serumaktivitäten der Kreatininkinase MB bestimmt. Die Messung der Aktivität erfolgte mit dem Reagenziensatz MERCK im optimierten klinischen Test (131). Hierbei wurden Enzymaktivitäten über 10 mIU/ml als pathologisch angesehen.

Uterusaktivität

Zur Verlaufskontrolle der Wehentätigkeit während oraler Tokolyse wurden täglich Tokogramme mit einem Cardiotokographen abgeleitet.(CTG). Das Gerät ermittelt die Wehentätigkeit aus dem Tonus der Bauchdecke über dem Uterus. Bei dieser relativen Druckmessung wird der Wehenverlauf mit Beginn, Höhepunkt und Ende annähernd bestimmt (59, 250, 264).

Darüberhinaus erfolgte bei allen Frauen eine Bestimmung des Tokolyse-index nach BAUMGARTNER (19, 20) vor Tokolysebeginn (Tag 1) sowie an den ersten beiden Therapietagen (Tag 2/3).
Bei den Belastungsuntersuchungen während und ohne Fenoterol-Therapie wurde vor und unmittelbar nach einer 20-minütigen Stufenbelastung die Uterusaktivität vergleichsweise durch externe Wehenschreibung überprüft.
Bei allen Untersuchungen mit intravenöser Verabreichung der ß-Sympathomimetika erfolgte die Ableitung des intrauterinen Druckes (IUP) kontinuierlich über einen intrauterinen open end-Druckkatheter (212). Er wurde bei den Untersuchungen in der Frühschwangerschaft transabdominal eingeführt, bei den Messungen mit offener Fruchtblase unter der Geburt transzervikal. Die Signale wurden über einen in Symphysenhöhe der Patientin abgeglichenen Druckwandler einem Elektromanometer zugeführt und ebenfalls auf dem Sechskanalschreiber registriert.

Fetale Herzfrequenz (HF(F))

Zur Verlaufskontrolle des kindlichen Zustandes wurden die Herztöne täglich über externes CTG abgeleitet. Desgleichen wurde die fetale Herzaktion vor und nach einer Stufenbelastung registriert. Die Aufzeichnung der kindlichen Herztöne diente lediglich der Dokumentation des Wohlbefindens des Kindes und wurde nicht ausgewertet.
Bei den Untersuchungen in der Frühschwangerschaft (Interruptiones) wurden keine fetalen Parameter registriert.
Bei allen Messungen unter der Geburt erfolgte eine Ableitung des fetalen EKG über eine Kopfschwartenelektrode (65).

Bei oraler Tokolyse standen die gewonnenen Daten digital zur statistischen Auswertung zur Verfügung.
Bei den Untersuchungen mit intravenöser Tokolyse in der Frühschwangerschaft und unter der Geburt wurden die Originalaufzeichnungen, die schreiberbedingt häufig in der unüblichen Schreibweise von rechts nach links (v.r.n.l.) verlaufen, mit einem XY-Leser digitalisiert. Über

elektronische Datenverarbeitung wurde dann eine angenäherte Kopie der Originalaufzeichnungen erstellt, die für jeden beliebigen Zeitabschnitt des Untersuchungsablaufes einer Patientin zur Verfügung stand.

Wegen der Kürze der Herz-Kreislauf-Reaktionen und der unterschiedlichen Schnelligkeit ihrer Restitution wurde das Verhalten der Herz-Kreislauf-Parameter systolischer RR (mmHg), diastolischer RR (mmHg), RR-Amplitude (mmHg) und HF(M) (Schläge/min.) an von Patientin zu Patientin unterschiedlichen Zeitpunkten bestimmt. Diese orientierten sich an bestimmten, bei allen Patienten qualitativ gleichartigen Reaktionen. Die mittlere Distanz dieser Zeitpunkte zum Beginn der Fenoterol-verabreichung wurde berechnet.
Ausgewertet wurden bei Infusion von 2-6 µg/min. die Zeitpunkte

1 - vor Infusionsbeginn,
2 - 2 Minuten nach Infusionsbeginn,
3 - zum Zeitpunkt des größten Abfalls des diastolischen RR,
4 - 7 Minuten nach Infusionsbeginn,
5 - zum Zeitpunkt des größten Anstiegs der HF(M),
6 - bei Ende der Infusion,
7 - 5 Minuten nach Ende der Infusion,
8 - 35 Minuten nach Ende der Infusion

und bei Bolusinjektion von 5-50 µg

1 - vor Infusionsbeginn,
2 - zum Zeitpunkt des größten Abfalls des systolischen RR,
3 - zum Zeitpunkt des größten Abfalls des diastolischen RR,
4 - zum Zeitpunkt des größten Anstiegs der HF(M),
5 - zum Zeitpunkt der größten Verbreiterung der RR-Amplitude,
6 - 5 Minuten nach Ende der Infusion,
7 - 35 Minuten nach Ende der Infusion.

Als repräsentativ für die Kontrollphase vorher galten die Herz-Kreislauf-Verhältnisse in den Wehenpausen vor Beginn einer Wehe. Eventuelle respiratorische Schwankungen wurden gemittelt.

Als Kriterien der Uterusaktivität berechnete ein Programm die Wehenfrequenz (Wehen/10 min.), den Ruhetonus (mmHg), den Druckanstieg in der Wehe (mmHg), den Gesamtdruck in der Wehe (mmHg) und die Wehenfläche (mmHg x sec)(91, 177). Das mittlere Verhalten dieser Parameter wurde für definierte 10 Minuten-Abstände berechnet. Ausgewertet wurden bei 20-minütiger Infusion von mittleren Fenoterol-Konzentrationen (2-6 µg/min.):

- die 10 Minuten vor Infusionsbeginn,
- die erste und zweite Hälfte der 20-minütigen Infusion,
- die 2x10 Minuten nach Infusionsende

und bei hochdosierter Bolusapplikation (5-50 µg):

- die 10 Minuten vor Applikation und
- die 3x10 Minuten ab Beginn der einminütigen Infusion.

Wegen der Kürze des tokolytischen Effektes bei Bolusinjektion (s.Abb. 14) wurden zusätzlich bei den ersten 5 Patientinnen 10 Einzelwehen unmittelbar vor und nach Beginn der einminütigen Infusion vermessen.

Die Änderungen des IUP wurden absolut und in Relation zur Wehentätigkeit vor der jeweiligen Einzeldosis ermittelt. Prozentuale Angaben eines Tokolyseeffektes beziehen sich auf den Zustand unmittelbar vor Applikation einer Dosis. Die quantitative Beurteilung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen erfolgte für jeden Parameter durch Gegenüberstellung der Mittelwerte aller Patientinnen in einer bestimmten Phase nach Medikamentenverabreichung mit dem jeweiligen Zustand vor Dosisbeginn. Nach Oberprüfung der Verteilungsfunktion wurde den Signifikanzberechnungen der Wilcoxon-Test für gepaarte Daten zu Grunde gelegt (111, 157, 242).

4. ERGEBNISSE

4.1. β_2-Rezeptorstimulation

4.1.1. Wehenhemmung bei intravenöser Tokolyse

Während 20-minütiger Infusion mit mittleren Fenoterol-Konzentrationen von 2-6 µg/min. ließ sich eine dosisabhängige Beeinflussung aller Wehenparameter nachweisen.
Abbildung 6 zeigt die Uterusaktivität vor, während und im Anschluß an die 20-minütige Infusion von 6 µg Fenoterol/min. Bis etwa zur 8. Minute nahm der wehenhemmende Effekt bei anhaltender Infusion zu und blieb dann bis zum Ende erhalten. Er war im Mittel in der zweiten Infusionshälfte (Minute 11-20) etwas ausgeprägter als im ersten Teil (Minute 1-10) und ließ sich auch im Anschluß an die Infusion (Minute 21-30) noch nachweisen. Es fand sich eine dosisabhängige Verminderung der Wehenfrequenz (F), des Wehenhubs (H), des Ruhetonus (R) und der Wehenflächen (W), die bei 6 µg/min. etwa 50 % betrug.
Die Ergebnisse sind für die niedrigste und höchste Dosierung in Abbildung 7 dargestellt, im einzelnen für alle Dosierungen in Tabelle 1a/b aufgeführt.

Bei einminütiger Infusion von 5/15/25/50 µg Fenoterol ließ sich nur eine sehr kurzzeitige Beeinflussung der Wehen feststellen. Die typische Wirkung ist in Abbildung 8 dargestellt.
Abbildung 9 zeigt die Veränderungen an den unmittelbar nach Injektionsbeginn auftretenden Wehen bei Auswertung von einer Patientin. Hinsichtlich des Ausgangsbefundes fiel ein Anstieg der Wehenamplitude und des Grundtonus auf, während die Wehenfrequenzen abnahmen. Bei quantitativer Auswertung der Einzelwehen in Relation zur jeweiligen Ausgangssituation zeigte sich, daß die unmittelbar der Injektion folgende Wehe am stärksten gehemmt wurde. Hier betrugen die Veränderungen bei einem 50 µg Bolus ca. 50 %. Trotz erheblicher Unterschiede der Einzelwehen ergab sich ins-

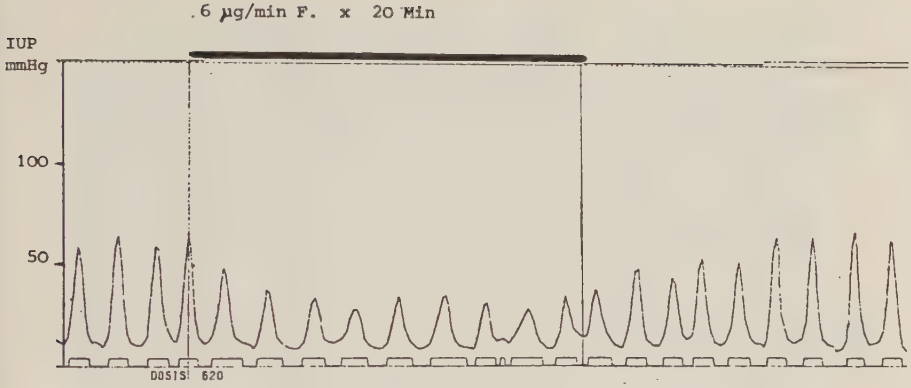


Abbildung 6: Wehenhemmung bei intravenöser Infusion von Fenoterol. v.l.n.r. Wehentätigkeit vor, während und nach einer 20-minütigen Infusion von 6 µg/min.

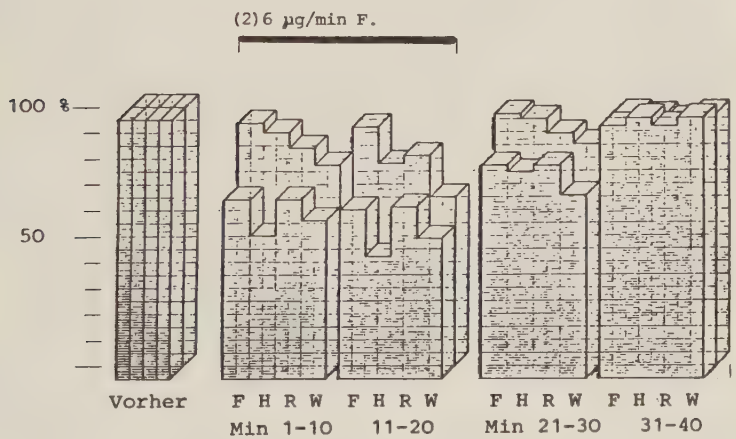


Abbildung 7: Wehenhemmung bei intravenöser Infusion von Fenoterol. Relative Verminderung von Wehenfrequenz (F), Wehenhub (H), Ruhetonus (R) und Wehenfläche (W) in 10-Minuten-Phasen für 2 µg/min. (hintere Reihe) und 6 µg/min. (vorn).

		vorher	Min 1-10	11-20	21-30	31-40
2µg /min	Wehenfrequenz	7 ± 2	7 ± 2	6 ± 1	6 ± 1	7 ± 1
	Wehenhub	15 ± 3	14 ± 3	12 ± 3	15 ± 3	15 ± 2
	Ruhetonus	19 ± 3	16 ± 3	14 ± 3	15 ± 3	18 ± 3
	Wehenamplitude	49 ± 5	42 ± 5	42 ± 3	47 ± 5	48 ± 6
	Wehenfläche	1077 ± 98	881 ± 66	723 ± 43	910 ± 66	978 ± 96
	Wehenfl./10 min	7513 ±598	5818 ± 583	5467 ± 922	6243 ± 521	7253 ± 876
3µg /min	Wehenfrequenz	8 ± 1	7 ± 1	7 ± 1	7 ± 1	8 ± 1
	Wehenhub	24 ± 4	16 ± 4	13 ± 2	18 ± 3	22 ± 5
	Ruhetonus	19 ± 4	17 ± 4	16 ± 4	18 ± 3	18 ± 4
	Wehenamplitude	54 ± 8	47 ± 6	40 ± 4	50 ± 6	52 ± 5
	Wehenfläche	1257 ±111	917 ± 114	867 ± 107	1041± 117	1158 ± 99
	Wehenfl./10 min	8833 ±1402	6654 ±1088	5739 ± 833	6937±1064	8533 ± 845
4µg /min	Wehenfrequenz	7 ± 1	6 ± 1	6 ± 1	6± 1	6 ± 1
	Wehenhub	24 ± 4	15 ± 3	12 ± 2	16± 3	23 ± 3
	Ruhetonus	18 ± 3	15 ± 3	13 ± 3	14± 2	18 ± 3
	Wehenamplitude	58 ± 7	37 ± 7	33 ± 5	48± 7	56 ± 7
	Wehenfläche	1288 ± 158	883 ± 125	728 ± 135	1035± 224	1259 ± 170
	Wehenfl./10 min	9033 ±1156	6240 ±1102	5573 ± 637	7401± 923	9096 ±1055
5µg /min	Wehenfrequenz	7 ± 0	6 ± 1	6 ± 0	6± 0	7 ± 1
	Wehenhub	26 ± 4	15 ± 3	13 ± 3	19± 2	25 ± 2
	Ruhetonus	18 ± 4	14 ± 3	13 ± 2	14± 2	18 ± 8
	Wehenamplitude	63 ± 6	40 ± 8	31 ± 5	56± 5	59 ± 6
	Wehenfläche	1528 ± 88	841 ± 105	797 ± 109	1290± 106	1452 ± 131
	Wehenfl./10 min	9198 ± 979	6020 ± 969	5226 ± 973	7018± 869	9266 ± 879
6µg /min	Wehenfrequenz	7 ± 1	5 ± 0	4 ± 0	5± 1	7 ± 1
	Wehenhub	26 ± 4	14 ± 3	12 ± 3	21± 3	26 ± 3
	Ruhetonus	18 ± 4	13 ± 3	12 ± 3	15± 3	18 ± 3
	Wehenamplitude	64 ± 9	39 ± 4	30 ± 4	51± 5	64 ± 6
	Wehenfläche	1604 ±221	817 ± 161	784 ± 170	1406± 142	1636 ± 140
	Wehenfl./10 min	9457 ±1196	5775 ± 847	5110 ± 974	6897± 789	9467 ± 875

Tabelle 1a: Wehenhemmung bei intravenöser Infusion von 2-6 µg/min. Fenoterol, Einzelparameter in 10-Minuten-Phasen. ($F_{2\alpha} \leq 0.01$)

		vorher	Min 1-10	11-20	21-30	31-40
2µg /min	Wehenfrequenz	100 %	94 ± 11	92 ± 5	97 ± 8	97 ± 8
	Wehenhub	100 %	90 ± 10	78 ± 9	95 ± 8	96 ± 7
	Ruhetonus	100 %	84 ± 3	81 ± 4	90 ± 7	94 ± 6
	Wehenamplitude	100 %	85 ± 6	85 ± 7	94 ± 9	96 ± 10
	Wehenfläche	100 %	82 ± 6	67 ± 4	84 ± 6	97 ± 9
	Wehenfl./10 min	100 %	77 ± 8	65 ± 7	86 ± 6	97 ± 12
3µg /min	Wehenfrequenz	100 %	92 ± 6	90 ± 6	95 ± 7	99 ± 5
	Wehenhub	100 %	72 ± 8	59 ± 4	83 ± 7	94 ± 4
	Ruhetonus	100 %	82 ± 9	79 ± 9	85 ± 7	97 ± 9
	Wehenamplitude	100 %	76 ± 7	74 ± 8	91 ± 5	97 ± 8
	Wehenfläche	100 %	73 ± 9	63 ± 7	83 ± 9	98 ± 8
	Wehenfl./10 min	100 %	75 ± 7	63 ± 8	82 ± 6	98 ± 10
4µg /min	Wehenfrequenz	100 %	90 ± 5	89 ± 6	94 ± 4	99 ± 7
	Wehenhub	100 %	63 ± 6	52 ± 4	79 ± 6	97 ± 7
	Ruhetonus	100 %	80 ± 6	75 ± 4	79 ± 6	98 ± 4
	Wehenamplitude	100 %	68 ± 4	61 ± 7	82 ± 8	96 ± 7
	Wehenfläche	100 %	69 ± 10	57 ± 6	84 ± 7	98 ± 3
	Wehenfl./10 min	100 %	69 ± 3	62 ± 5	79 ± 5	101 ± 8
5µg /min	Wehenfrequenz	100 %	88 ± 6	88 ± 6	90 ± 5	100 ± 3
	Wehenhub	100 %	59 ± 5	49 ± 6	74 ± 3	98 ± 5
	Ruhetonus	100 %	75 ± 5	70 ± 6	76 ± 7	98 ± 6
	Wehenamplitude	100 %	63 ± 3	48 ± 4	85 ± 4	95 ± 9
	Wehenfläche	100 %	55 ± 7	52 ± 7	85 ± 4	95 ± 8
	Wehenfl./10 min	100 %	66 ± 6	57 ± 5	76 ± 10	101 ± 10
6µg /min	Wehenfrequenz	100 %	69 ± 6	65 ± 8	82 ± 4	97 ± 4
	Wehenhub	100 %	55 ± 7	47 ± 5	80 ± 4	100 ± 4
	Ruhetonus	100 %	69 ± 6	66 ± 5	82 ± 4	97 ± 6
	Wehenamplitude	100 %	60 ± 3	47 ± 3	79 ± 2	98 ± 4
	Wehenfläche	100 %	51 ± 5	49 ± 5	89 ± 7	101 ± 5
	Wehenfl./10 min	100 %	61 ± 9	54 ± 5	71 ± 6	99 ± 9

Tabelle 1b: Wehenhemmung (%) bei intravenöser Infusion von 2-6 µg/min. Fenoterol, Einzelparameter in 10-Minuten-Phasen.

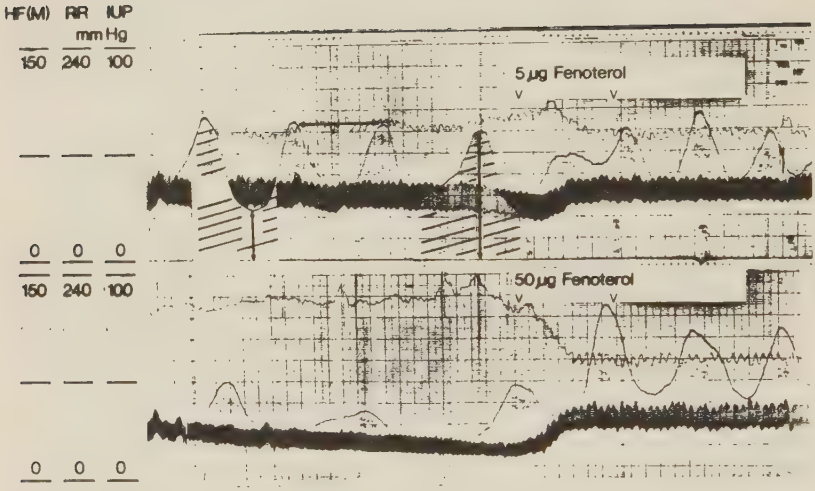


Abbildung 8: Wehenhemmung nach Bolusinjektion von Fenoterol. 5 µg Fenoterol (oben), 50 µg Fenoterol (unten), v.l.n.r. Injektion von v bis v (1 Minute), dosisabhängige Verminderung von Wehenamplitude, Frequenz, Basaltonus und Wehenfläche, respiratorische Arrhythmie von RR und HF(M) vor Infusionsbeginn, jeweils MH(F) (oben),RR (unten), IUP (Mitte).

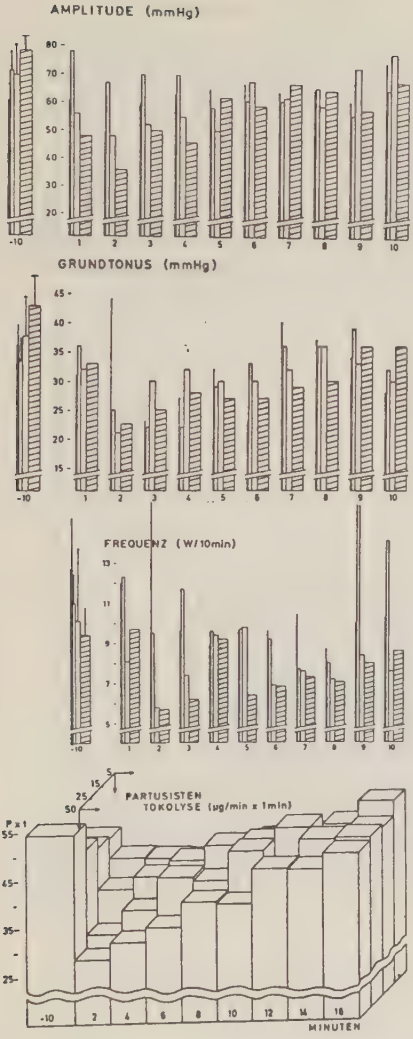


Abbildung 9: Wehenhemmung nach Bolusinjektion von Fenoterol. v.l.n.r. dosisabhängige Verminderung von Amplitude, Frequenz und Grundtonus der 10 nachfolgenden Wehen, 5/15/25/50 µg Fenoterol in jedem Säulenpaar v.l.n.r. bzw. von hinten nach vorn gestaffelt die ungleichen Ausgangssituationen (ansteigende Amplituden, abnehmende Frequenz) erklären sich aus der Wehendynamik (vgl. Abbildung 26).

gesamt eine dosisabhängige Reaktion aller Wehencharakteristika (Tab. 2). Die Wehenfrequenz erwies sich als der am frühesten reagierende Parameter, die größten relativen Veränderungen fanden sich bei den Wehenamplituden. Auch das Flächenintegral der Druckkurve, das durch Berücksichtigung des Basaltonus am ehesten der Uterusarbeit entspricht, war im ersten 2-Minuten-Intervall nach Bolusinjektion bis zu 50 % vermindert.

Auch bei Auswertung der Druckveränderungen in 10-Minuten-Zeitabschnitten fand sich eine dosisabhängige Hemmung der Uterusaktivität. Sie ist für die niedrigste und höchste Dosierung in Abbildung 10 dargestellt. Die Ergebnisse aller Dosierungen sind im einzelnen in Tabelle 3a/b aufgeführt.

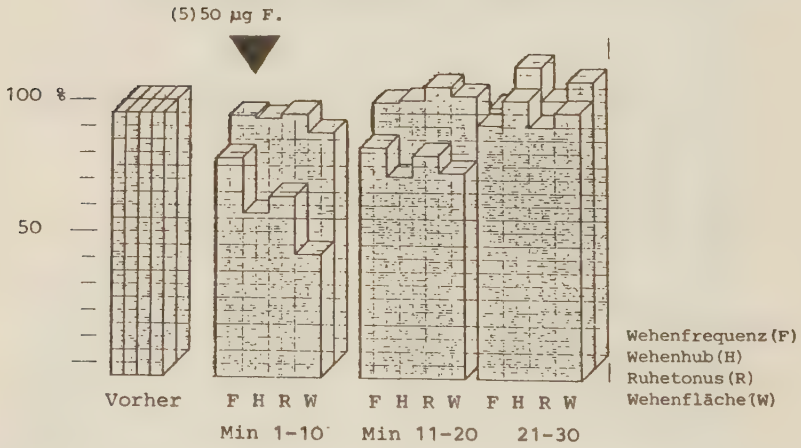


Abbildung 10: Wehenhemmung nach Bolusinjektion von Fenoterol. Relative Verminderung der Einzelparameter in 10-Minuten-Phasen für 5 µg (hintere Reihe) und 50 µg Fenoterol (vorn).

5µg	Wehen - Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	Wehenfrequenz	100 %	85±10	91±10	89±12	95±24	90±10	92±10	89± 9	97±13	92± 8	93± 9	97± 8
	Wehenamplitude	100 %	94± 5	92± 6	91±10	99± 5	97± 7	102± 9	101± 9	99±13	105±8	102± 6	102±12
	2 Min - Intervall	0	1		2		3		4		5	6	7
	Wehenfläche	100 %	91± 2		90± 3		92± 2		99± 4		101± 10	100± 7	98± 6
15µg	Wehen - Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	Wehenfrequenz	100 %	81± 9	71±11	74±14	77±17	85±10	85±10	85± 8	89±14	90± 9	93±12	93± 7
	Wehenamplitude	100 %	68± 8	82±10	83± 9	85± 7	89± 6	91± 4	93± 5	92± 7	92± 5	93± 6	94± 7
	2 Min - Intervall	0	1		2		3		4		5	6	7
	Wehenfläche	100 %	81±14		86±18		91±16		93±17		92±16	93±15	101±12
25µg	Wehen - Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	Wehenfrequenz	100 %	72±21	67±18	80±23	80±19	84±14	97±15	99±12	98± 9	102± 7	98± 7	99± 7
	Wehenamplitude	100 %	55±13	71±10	77±16	79±11	81±14	85±11	89± 7	91± 8	89± 7	93± 7	93± 9
	2 Min - Intervall	0	1		2		3		4		5	6	7
	Wehenfläche	100 %	62± 9		69±14		76±10		80±10		87± 9	88± 5	96± 8
50µg	Wehen - Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	Wehenfrequenz	100 %	58±26	66±20	70±29	71±18	77±18	80±13	86±13	88± 8	102±14	94±12	95±15
	Wehenamplitude	100 %	47±12	64±14	71±15	74±12	79±12	81±10	87±13	91±14	92±11	96± 6	94± 4
	2 Min - Intervall	0	1		2		3		4		5	6	7
	Wehenfläche	100 %	52± 6		65± 8		68±11		73±12		74±11	78± 9	79± 7

Tabelle 2: Wehenhemmung (%) nach Bolusinjektion von 5-50 µg Fenoterol, Einzelwehen und 2-Minuten-Intervalle.

		vorher	Min 1-10	11-20	21-30
5µg	Wehenfrequenz	9 ± 0	8 ± 1	8 ± 1	8 ± 1
	Wehenhub	15 ± 3	14 ± 3	15 ± 3	17 ± 3
	Ruhetonus	19 ± 4	18 ± 4	20 ± 5	19 ± 4
	Wehenamplitude	46 ± 6	43 ± 7	45 ± 6	49 ± 7
	Wehenfläche	711 ± 94	571 ± 73	674 ± 98	863 ± 146
	Wehenfl./10 min	5816 ± 433	5083 ± 482	5899 ± 383	6239 ± 983
15µg	Wehenfrequenz	8 ± 1	7 ± 1	7 ± 1	7 ± 2
	Wehenhub	19 ± 4	14 ± 2	16 ± 3	22 ± 5
	Ruhetonus	18 ± 4	15 ± 4	17 ± 4	18 ± 4
	Wehenamplitude	49 ± 6	45 ± 5	47 ± 6	55 ± 7
	Wehenfläche	828 ± 163	864 ± 118	855 ± 124	916 ± 233
	Wehenfl./10 min	6211 ± 1042	5155 ± 706	5913 ± 727	6285 ± 923
25µg	Wehenfrequenz	7 ± 2	6 ± 1	6 ± 2	7 ± 1
	Wehenhub	20 ± 5	13 ± 4	18 ± 4	20 ± 4
	Ruhetonus	18 ± 5	14 ± 5	15 ± 5	16 ± 4
	Wehenamplitude	51 ± 6	35 ± 10	47 ± 6	53 ± 6
	Wehenfläche	1126 ± 218	584 ± 176	960 ± 241	1175 ± 221
	Wehenfl./10 min	7050 ± 972	3987 ±1160	6012 ± 1046	7191 ± 675
50µg	Wehenfrequenz	7 ± 1	6 ± 2	6 ± 1	6 ± 2
	Wehenhub	21 ± 5	13 ± 3	16 ± 4	22 ± 6
	Ruhetonus	19 ± 4	13 ± 5	18 ± 4	18 ± 4
	Wehenamplitude	52 ± 9	33 ± 12	49 ± 10	53 ± 11
	Wehenfläche	1182 ± 258	580 ± 158	987 ± 202	1205 ± 277
	Wehenfl./10 min	7791 ±1435	3617 ±1069	6051 ± 1039	7837 ± 1082

Tabelle 3a: Wehenhemmung nach Bolusinjektion von 5-50 µg Fenoterol, Einzelparameter in 10-Minuten-Phasen. ($P \leq 0.01$)

		vorher	Min 1-10	11-20	21-30
5µg	Wehenfrequenz	100 %	94 ± 7	99 ± 6	98 ± 3
	Wehenhub	100 %	93 ± 4	100 ± 4	113 ± 2
	Ruhetonus	100 %	95 ± 7	105 ± 4	100 ± 3
	Wehenamplitude	100 %	94 ± 5	98 ± 7	107 ± 4
	Wehenfläche	100 %	80 ± 5	95 ± 4	121 ± 7
	Wehenfl./10 min	100 %	87 ± 8	101 ± 7	107 ± 7
15µg	Wehenfrequenz	100 %	91 ± 5	91 ± 4	99 ± 6
	Wehenhub	100 %	74 ± 2	90 ± 4	106 ± 5
	Ruhetonus	100 %	83 ± 3	95 ± 3	100 ± 4
	Wehenamplitude	100 %	92 ±10	96 ± 3	102 ± 4
	Wehenfläche	100 %	74 ± 4	93 ± 5	101 ± 8
	Wehenfl./10 min	100 %	83 ± 5	95 ± 7	101 ± 5
25µg	Wehenfrequenz	100 %	87 ± 1	91 ± 4	100 ± 4
	Wehenhub	100 %	65 ± 2	84 ± 3	100 ± 2
	Ruhetonus	100 %	78 ± 6	94 ± 5	99 ± 3
	Wehenamplitude	100 %	69 ± 9	94 ± 2	104 ± 2
	Wehenfläche	100 %	52 ± 6	85 ± 3	104 ± 9
	Wehenfl./10 min	100 %	57 ± 7	85 ± 5	102 ±10
50µg	Wehenfrequenz	100 %	83 ± 4	87 ± 2	96 ± 3
	Wehenhub	100 %	62 ± 6	76 ± 4	105 ± 7
	Ruhetonus	100 %	68 ± 4	84 ± 3	95 ± 4
	Wehenamplitude	100 %	64 ± 8	92 ± 9	102 ± 8
	Wehenfläche	100 %	49 ± 3	84 ± 7	102 ± 3
	Wehenfl./10 min	100 %	46 ± 4	78 ± 8	101 ± 4

Tabelle 3b: Wehenhemmung (%) nach Bolusinjektion von 5-50 µg Fenoterol, Einzelparameter in 10-Minuten-Phasen.

4.1.2. Wehenhemmung bei oraler Tokolyse

Während stationärer Behandlung von Frühgeburtsbestrebungen konnte trotz Tokolysetherapie bei 11 % der 150 Patienten keine Minderung der Wehentätigkeit im CTG nachgewiesen werden. Bei 23 % wurde nur am ersten Tag eine Wehenhemmung erzielt, am folgenden Tag traten jedoch wieder Wehen auf. Bei allen übrigen Patientinnen war eine Verminderung bzw. Unterdrückung der vorzeitigen Kontraktionen über längere Dauer zu verzeichnen. Der Tokolyseindex nach BAUMGARTNER (19, 20) zeigte vor Beginn der Therapie (Tag 1) und an den beiden ersten Therapietagen (Tag 2/3) das in Tabelle 4 dargestellte Verteilungsmuster.

Symptom	Punkte				
	0	1	2	3	4
Wehen	keine	unregelm.	regelm.	—	—
Blasensprung	—	—	hoch oder unklar	—	tief
Blutung	—	Zeichnen	stärkere Blutung	—	—
Dilatation	—	1 cm	2 cm	3 cm	4 cm

Summe d.Punkte	0 - 1	27	59
	2 - 3	49	29
	4 - 6	16	7
	6	8	8
		Tag 1	Tag 2/3
		N	N

Tabelle 4: Tokolyseindex bei oraler Fenoterol-Tokolyse von Frühgeburtsbestrebungen vor (Tag 1) und während (Tag 2/3) der Therapie.

Nach planmäßiger Beendigung der Therapie kam es bei 16 % der Patientinnen bereits am selben Tag zur Geburt, 24 % wurden innerhalb einer Woche entbunden, 20 % in der zweiten bis vierten Woche und 9 % nach mehr als vier Wochen. Bei 75 % war eine Verzögerung der Geburt bis zum Erreichen der 37. SSW möglich.

4.1.3. Herz-Kreislauf-Veränderungen bei intravenöser Tokolyse

Das Verhalten der mütterlichen Herzfrequenz und des Blutdruckes vor, während und nach einer 20-minütigen Fenoterol-Infusion von 6 µg/min. ist in Ausschnitten in Abbildung 11 dargestellt.
Es kam hierbei nur zu einem geringgradigen Abfall des systolischen Blutdruckes. Demgegenüber fiel der diastolische Druck innerhalb der ersten 5 Minuten von 59 mm Hg auf 39 mm Hg ab. In der Zwischenzeit stieg die mütterliche Herzfrequenz bis zur 4. Minute von ca. 80 Schlägen/min. auf ca. 110 Schlägen/min. an. Sie erreichte ihr Maximum nach der 10. Minute und blieb dann bis zum Ende der Infusion erhöht. Der diastolische Blutdruck zeigte demgegenüber in der zweiten Hälfte der Infusionsphase eine rückläufige Tendenz.

Das Verhalten von mütterlichem Blutdruck und mütterlicher Herzfrequenz ist in Relation zur jeweiligen Ausgangssituation für die niedrigste und höchste Dosierung (2 µg/min. und 6 µg/min.) in Abbildung 12 dargestellt. Die maximalen Änderungen betrugen für den diastolischen Blutdruck in der fünften Minute annähernd 35 %. Die mütterliche Herzfrequenz zeigte mit ca. 150 % der Ausgangsfrequenz in der 11. Minute ihren höchsten Anstieg.

Die quantitativen Verhältnisse sind im einzelnen in Tabelle 5a/b aufgeführt.

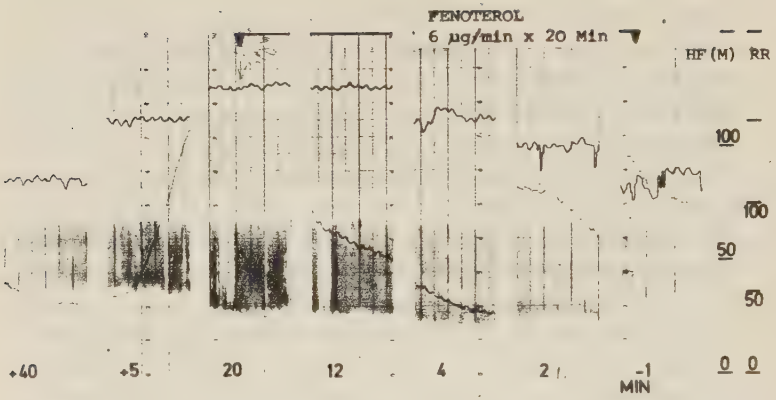


Abbildung 11: Herz-Kreislauf-Veränderungen während intravenöser Infusion von Fenoterol bei Prostaglandinwehen im II. Trimenon. v.r.n.l, Abfall des RR (unten) und Anstieg der HF(M) (oben) bei 6 µg/min. Fenoterol, (IUP dazwischen).

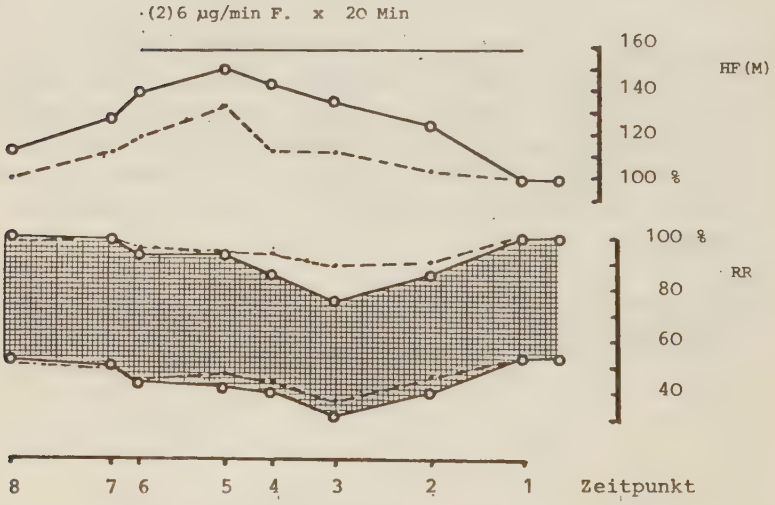


Abbildung 12: Herz-Kreislauf-Veränderungen während intravenöser Infusion von 2 µg/min. (gestrichelt) und 6 µg/min. Fenoterol (durchgezogen). HF(M) (oben), RR (unten).

	vorher		max. Abfall d. RR		max. Anstieg d. MHF			
	1	2	3	4	5	6	7	8
2µg /min	Zeitpunkt nach Dosisbeginn	2 Min.	4:25 ± 1:05	7 Min.	10:25 ±2:20	20 Min.	20 + 5 Min.	20 + 35 Min
	RR - Systolisch	109 ± 8	100 ± 7	93 ± 7	100 ± 6	103 ± 6	103 ± 6	105 ± 6	109 ± 6
	RR - Diastolisch	61 ± 6	52 ± 6	42 ± 6	48 ± 3	51 ±10	51 ± 9	53 ±10	58 ± 5
	RR - Amplitude	49 ± 9	48 ± 6	51 ± 5	53 ± 4	53 ± 5	52 ± 5	52 ± 5	51 ± 5
	Herzfrequenz	82 ± 5	85 ± 4	89 ± 4	92 ± 4	107 ± 7	98 ± 4	94 ± 5	83 ± 6
3µg /min	Zeitpunkt nach Dosisbeginn			4:42 ± 1:02		10:21 ± 1:45			
	RR - Systolisch	105 ± 5	97 ± 7	89 ± 7	95 ± 8	98 ± 5	99 ± 6	106 ± 5	107 ± 5
	RR - Diastolisch	58 ± 5	48 ± 5	40 ± 9	46 ± 9	47 ±10	49 ± 9	56 ±10	60 ± 8
	RR - Amplitude	47 ± 5	49 ± 6	49 ± 6	49 ± 7	51 ± 6	50 ± 7	50 ± 6	47 ± 6
	Herzfrequenz	84 ± 6	91 ± 5	100 ± 4	106 ± 8	117 ± 7	106 ± 8	97 ± 7	88 ± 3
4µg /min	Zeitpunkt nach Dosisbeginn			4:41 ± 0:48		10:24 ± 1:49			
	RR - Systolisch	107 ± 8	98 ± 6	85 ± 9	97 ± 5	101 ± 4	100 ± 3	105 ± 7	109 ± 7
	RR - Diastolisch	60 ± 8	50 ± 9	40 ± 5	48 ± 6	48 ± 5	49 ± 5	54 ± 7	63 ± 7
	RR - Amplitude	47 ± 5	49 ± 5	45 ± 6	49 ± 5	53 ± 5	52 ± 5	51 ± 5	46 ± 4
	Herzfrequenz	85 ± 5	94 ± 3	101 ± 4	109 ± 5	117 ± 7	111 ± 6	101 ± 6	90 ± 4
5µg /min	Zeitpunkt nach Dosisbeginn			4:40 ± 1:00		10:46 ± 1:47			
	RR - Systolisch	105 ± 4	94 ± 6	86 ± 7	94 ± 3	98 ± 3	98 ± 3	103 ± 2	104 ± 2
	RR - Diastolisch	59 ± 5	48 ± 7	40 ± 6	44 ± 2	46 ± 2	47 ± 5	53 ± 6	59 ± 4
	RR - Amplitude	47 ± 5	47 ± 5	46 ± 6	50 ± 6	52 ± 8	51 ± 7	50 ± 5	46 ± 5
	Herzfrequenz	85 ±10	98 ± 4	109 ± 4	114 ± 5	122 ± 7	113 ± 5	105 ± 4	93 ±10
6µg /min	Zeitpunkt nach Dosisbeginn			4:55 ± 1:00		10:39 ± 1:47			
	RR - Systolisch	105 ± 3	92 ± 6	85 ± 3	94 ± 5	95 ± 8	97 ± 8	104 ± 3	105 ± 9
	RR - Diastolisch	58 ± 3	45 ±10	39 ± 5	45 ±10	45 ± 6	49 ± 5	57 ± 4	59 ± 2
	RR - Amplitude	47 ± 5	47 ± 5	47 ± 7	49 ± 7	50 ± 7	48 ± 7	47 ± 5	46 ± 5
	Herzfrequenz	82 ± 7	102 ± 4	113 ± 5	118 ± 7	124 ± 8	117 ± 7	107 ± 6	95 ± 7

Tabelle 5a:
Herz-Kreislauf-Veränderungen während i.v.-Infusion von 2-6 µg/min. Fenoterol. ($\alpha \leq 0.01$)

		vorher	1	2	max. Abfall d. RR 3	4	max. Anstieg d. MHF 5	6	7	8
2µg /min	Zeitpunkt nach Dosisbeginn			2 Min.	4:25 ± 1:05	7 Min.	10:25 ± 2:20	20 Min.	20 + 5 Min.	20 + 35 Min
	RR - Systolisch	100 %		91 ± 3	89 ± 4	94 ± 3	95 ± 5	96 ± 4	99 ± 6	98 ± 4
	RR - Diastolisch	54 ± 6		46 ± 7	38 ± 7	45 ± 5	47 ± 5	46 ± 5	49 ± 8	52 ± 7
	RR - Amplitude	100 %		104 ± 6	108 ± 5	112 ± 6	113 ± 7	111 ± 7	107 ± 8	106 ± 6
	Herzfrequenz	100 %		104 ± 2	112 ± 4	112 ± 5	134 ± 8	119 ± 6	112 ± 6	101 ± 5
3µg /min	Zeitpunkt nach Dosisbeginn				4:42 ± 1:02		10:21 ± 1:45			
	RR - Systolisch	100 %		91 ± 3	85 ± 4	89 ± 5	95 ± 6	96 ± 8	103 ± 6	101 ± 5
	RR - Diastolisch	55 ± 7		45 ± 7	38 ± 6	43 ± 7	45 ± 8	46 ± 8	52 ± 8	55 ± 8
	RR - Amplitude	100 %		105 ± 6	106 ± 4	105 ± 5	111 ±10	109 ± 9	107 ± 8	100 ± 6
	Herzfrequenz	100 %		104 ± 5	117 ± 6	125 ± 5	137 ± 9	124 ± 6	115 ± 5	104 ± 3
4µg /min	Zeitpunkt nach Dosisbeginn				4:41 ± 0:48		10:24 ± 1:49			
	RR - Systolisch	100 %		91 ± 5	78 ± 6	87 ± 5	97 ± 7	95 ± 7	100 ± 6	100 ± 4
	RR - Diastolisch	54 ± 6		43 ± 7	34 ± 7	41 ± 7	45 ± 8	45 ± 9	50 ± 7	55 ± 6
	RR - Amplitude	100 %		104 ± 7	98 ± 4	105 ± 5	115 ± 4	111 ± 6	109 ± 6	100 ±10
	Herzfrequenz	100 %		108 ± 4	117 ± 5	129 ± 6	138 ± 8	126 ± 5	116 ± 6	104 ± 5
5µg /min	Zeitpunkt nach Dosisbeginn				4:40 ± 1:00		10:46 ± 1:47			
	RR - Systolisch	100 %		87 ± 3	76 ± 3	86 ± 5	95 ± 6	93 ± 5	98 ± 7	99 ± 3
	RR - Diastolisch	56 ± 7		42 ± 6	34 ± 8	41 ± 5	43 ± 6	45 ± 9	51 ± 7	56 ± 7
	RR - Amplitude	100 %		103 ± 8	100 ± 8	112 ± 4	116 ± 7	113 ± 7	112 ± 5	100 ± 7
	Herzfrequenz	100 %		114 ± 4	125 ± 8	133 ± 5	143 ± 6	130 ± 6	121 ± 7	107 ± 3
6µg /min	Zeitpunkt nach Dosisbeginn				4:55 ± 1:00		10:39 ± 1:47			
	RR - Systolisch	100 %		87 ± 6	76 ± 6	86 ± 5	94 ± 6	93 ± 8	100 ± 8	100 ± 6
	RR - Diastolisch	54 ± 6		40 ± 6	32 ± 6	40 ± 7	42 ± 6	45 ± 9	51 ± 9	53 ± 8
	RR - Amplitude	100 %		100 ± 6	99 ± 6	114 ± 7	117 ± 7	110 ± 4	103 ± 6	101 ± 7
	Herzfrequenz	100 %		124 ± 5	135 ± 4	143 ± 7	150 ±10	140 ± 8	128 ± 7	113 ±10

Tabelle 5b:
Herz-Kreislauf-Veränderungen (%) während i.v.-Infusion von 2-6 µg/min. Fenoterol.

Die pharmakologischen Wirkungen hochkonzentrierter Fenoterol-Dosen sind in Abbildung 13 zeitlich gerafft am Beispiel des Untersuchungsablaufes einer Patientin dargestellt. Die während einminütiger Infusion verabreichten Fenoterol-Mengen bewirkten in steigender Dosierung von 2,5 bis 50 µg dosisabhängige Reaktionen von Herzfrequenz, Blutdruck und intrauterinem Druck. Vor Beginn der jeweils folgenden Dosis waren die Veränderungen nicht mehr nachweisbar. Für einen Summationseffekt bestand kein Anhalt.

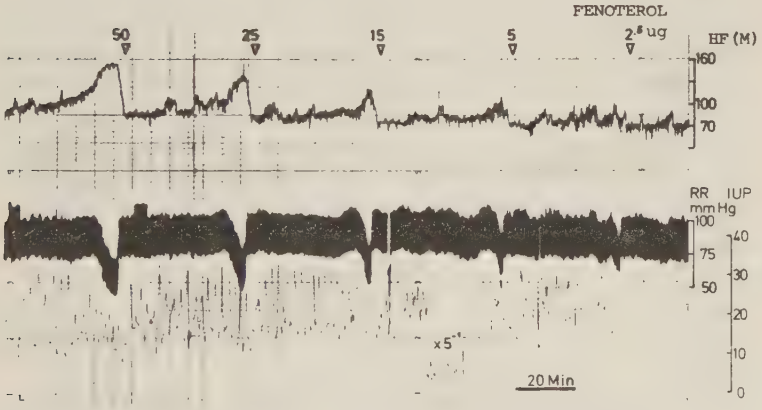


Abbildung 13: Herz-Kreislauf-Veränderungen nach Bolusinjektion von Fenoterol bei Prostaglandinwehen im II. Trimenon. v.r.n.l. dosisabhängige Reaktion von HF(M), RR und IUP nach 2,5/5/15/25/50 µg Fenoterol, HF(M) (oben), RR (Mitte), IUP (unten).

Die Veränderungen von Herzfrequenz, systolischem und diastolischem Blutdruck und der Blutdruckamplitude nach Injektion von 5-50 µg Fenoterol sind als Computerbild in synchroner Darstellung in Abbildung 14 auf-

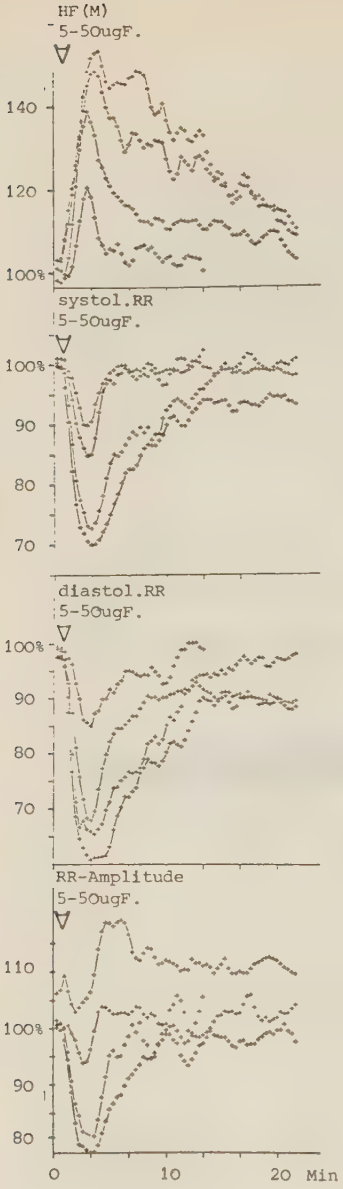


Abbildung 14: Herz-Kreislauf-Veränderungen nach Bolusinjektionen von Fenoterol im II. Trimenon. Dosisabhängiger (%) Anstieg der HF(M), Abfall des systolischen und diastolischen Blutdruckes und Verbreiterung/Verschmälerung der Blutdruckamplitude.

geführt. Bei allen Parametern fand sich eine strenge Dosisabhängigkeit. Das Maximum der Blutdruckbeeinflussung lag unabhängig von den Konzentrationen wenige Zeit nach Infusionsende. Die Veränderungen waren bis auf die Herzfrequenz spätestens 10 Minuten nach Applikationsende wieder normalisiert. Der positiv chronotrope Effekt hielt länger an.

Durch den unterschiedlichen Abfall von systolischem und diastolischem Blutdruck kam es zu Veränderungen der Blutdruckamplitude. Während sich bei Infusion von 5 µg Fenoterol eine Amplitudenvergrößerung darstellen ließ, fand sich bei extrem hohen Konzentrationen von 25 und 50 µg Fenoterol eine kurzzeitige Verkleinerung der Blutdruckamplitude. Sie ist in dem in Abbildung 15 dargestellten Beispiel einer 50 µg Fenoterol-Injektion deutlich. Der Obergang von einer Steigerung zu einer Verminderung der Amplitude lag in unseren Untersuchungen bei einer Dosis von ca. 15 µg.
Das mittlere Verhalten aller untersuchten Patientinnen ist für die niedrigste und höchste Dosis in Abbildung 16 dargestellt. Zum Zeitpunkt des Maximums der Blutdrucksenkung war der systolische Druck um durchschnittlich 40 % von 111 auf 73 mm Hg vermindert, der diastolische Druck um ca. 50 % von 52 auf 26 mm Hg. Die Blutdruckamplitude verringerte sich von zuvor 47 mm Hg auf 36 mm Hg. Die Ergebnisse sind im einzelnen in Tabelle 6a/b aufgeführt.

4.1.4. Herz-Kreislauf-Veränderungen bei oraler Tokolyse

Während stationärer Behandlung von Frühgeburtsbestrebungen fiel der mütterliche Blutdruck nach Beginn der oralen Wehenhemmung ab (Abb. 17, Tab. 7). Der diastolische Wert sank stärker ab als der systolische, die Blutdruckamplitude war vergrößert. Im Verlauf der Therapie blieb der systolische Blutdruck im Mittel leicht erniedrigt, während der diastolische bereits am zweiten Tag einen Anstieg zeigte. Bei Therapieende waren die Blutdruckverhältnisse nicht mehr von der Ausgangssituation verschieden und änderten sich auch nach Absetzen des Medikamentes nur unwesentlich.

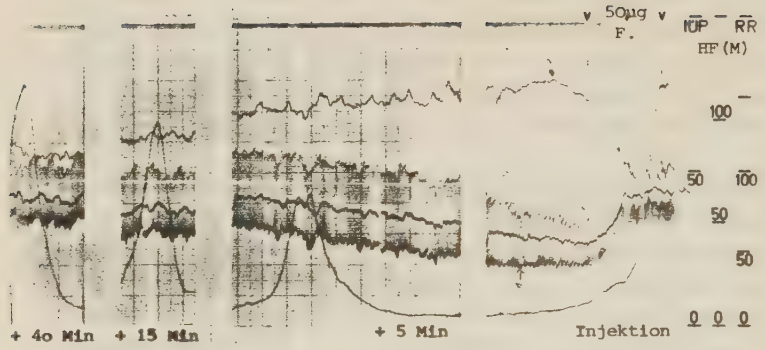


Abbildung 15: Herz-Kreislauf-Veränderungen nach Bolusinjektion von 50 µg Fenoterol bei Prostaglandinwehen im II. Trimenon. v.r.n.l. Anstieg der HF(M), Abfall des RR (Mitte, mit Mittel-RR) und des IUP (unten) während Injektion (v bis v) (vgl. Abb. 8).

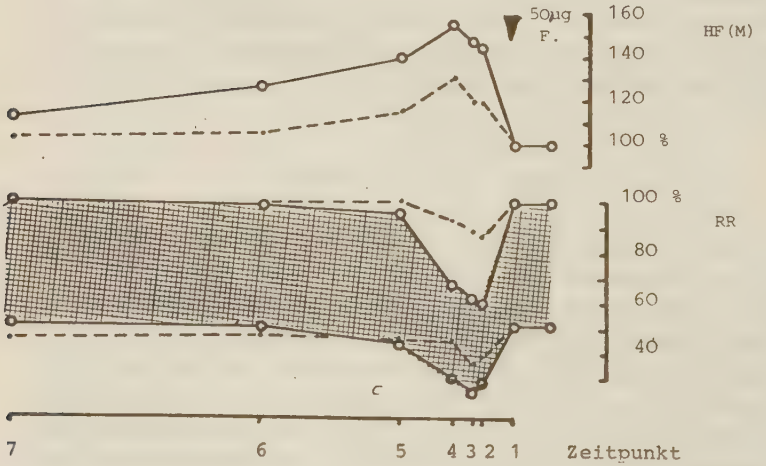


Abbildung 16: Herz-Kreislauf-Veränderungen (%) nach Bolusinjektion von Fenoterol bei Prostaglandinwehen im II. Trimenon. Dosisabhängige Reaktion von HF(M) (oben) und RR (unten) nach 5 µg (gestrichelt) und 50 µg Fenoterol (durchgezogen).

		vorher	max. Abfall d. systol.RR	max. Abfall d. diastol.RR	max. Anstieg HF(M)	max. Verbreiterung RR-Amplitude		
		1	2	3	4	5	6	7
5µg	Zeitpunkt nach Dosisbeginn		1:27 ± 0:15	1:35 ± 0:25	1:53 ± 0:28	2:23 ± 0:29	+ 5 Min	+ 35 Min
	RR - Systolisch	122 ± 20	104 ± 16	106 ± 16	114 ± 19	125 ± 20	122 ± 19	121 ± 21
	RR - Diastolisch	63 ± 18	49 ± 15	46 ± 14	54 ± 17	58 ± 20	62 ± 18	63 ± 18
	RR - Amplitude	59 ± 6	55 ± 6	60 ± 7	60 ± 8	67 ± 9	60 ± 7	58 ± 8
	Herzfrequenz	76 ± 12	92 ± 27	93 ± 18	101 ± 17	87 ± 17	80 ± 14	78 ± 13
15µg	Zeitpunkt nach Dosisbeginn		1:17 ± 0:10	1:28 ± 0:12	2:00 ± 0:43	2: 41 ± 0:24		
	RR - Systolisch	12 ± 9	90 ± 7	92 ± 7	108 ± 11	117 ± 9	121 ± 7	122 ± 7
	RR - Diastolisch	64 ± 8	41 ± 8	35 ± 7	48 ± 10	50 ± 10	60 ± 8	62 ± 8
	RR - Amplitude	59 ± 7	49 ± 6	57 ± 5	60 ± 8	67 ± 8	61 ± 8	60 ± 8
	Herzfrequenz	82 ± 24	101 ± 7	103 ± 7	114 ± 9	103 ± 3	89 ± 7	86 ± 9
25µg	Zeitpunkt nach Dosisbeginn		1:10 ± 0:17	1:18 ± 0:16	1:58 ± 0:35	3: 09 ± 0:52		
	RR - Systolisch	116 ± 8	78 ± 2	81 ± 2	99 ± 7	112 ± 7	116 ± 8	117 ± 6
	RR - Diastolisch	60 ± 9	37 ±10	35 ± 5	46 ± 7	48 ± 7	59 ± 8	60 ± 9
	RR - Amplitude	56 ± 10	41 ± 6	46 ± 6	53 ± 6	64 ± 8	57 ± 9	57 ±10
	Herzfrequenz	84 ± 8	110 ± 9	113 ± 8	122 ± 11	108 ± 17	97 ± 9	89 ± 8
50µg	Zeitpunkt nach Dosisbeginn		0:55 ± 0:14	1:10 ± 0:23	1:30 ± 0:18	4:11 ± 1:41		
	RR - Systolisch	111 ± 14	73 ± 9	76 ± 4	82 ± 7	113 ± 10	112 ± 5	112 ± 5
	RR - Diastolisch	64 ± 6	37 ± 6	35 ± 6	39 ± 2	57 ± 10	61 ± 8	62 ± 7
	RR - Amplitude	47 ± 7	36 ± 5	41 ±10	43 ± 5	56 ± 7	51 ± 8	50 ± 6
	Herzfrequenz	84 ± 8	119 ±10	121 ± 8	129 ±11	115 ± 10	105 ±10	91 ± 8

Tabelle 6a:
Herz-Kreislauf-Veränderungen nach Bolusinjektion von 5-50 µg Fenoterol. ($\blacksquare 2\alpha \leq 0.01$)

		vorher	max. Abfall d. systol.RR	max. Abfall d. diastol.RR	max. Anstieg HF (M)	max. Verbreiterung RR-Amplitude		
		1	2	3	4	5	6	7
5µg	Zeitpunkt nach Dosisbeginn		1:27 ± 0:15	1:35 ± 0:16	1:33 ± 0:28	2:23 ± 0:29	+ 5 Min	+ 35 Min
	RR - Systolisch	100 %	86 ± 5	88 ± 5	93 ± 6	101 ± 3	99 ± 3	100 ± 2
	RR - Diastolisch	49 ± 5	38 ± 5	36 ± 5	44 ± 7	46 ± 5	48 ± 5	46 ± 6
	RR - Amplitude	100 %	90 ± 6	97 ± 6	99 ± 8	113 ± 9	104 ± 6	101 ± 9
	Herzfrequenz	100 %	119 ±10	121 ±11	131 ± 9	115 ± 9	106 ± 6	103 ± 5
15µg	Zeitpunkt nach Dosisbeginn		1:17 ± 0:10	1:28 ± 0:12	2:00 ± 0:43	2:41 ± 0:24		
	RR - Systolisch	100 %	75 ± 5	77 ± 5	90 ± 5	98 ± 5	98 ± 5	99 ± 4
	RR - Diastolisch	51 ± 7	34 ± 4	29 ± 4	39 ± 5	40 ± 4	48 ± 8	50 ± 7
	RR - Amplitude	100 %	85 ±10	97 ± 9	97 ± 8	110 ± 5	103 ± 3	99 ± 6
	Herzfrequenz	100 %	123 ±12	125 ± 3	135 ± 7	122 ±11	105 ± 5	104 ± 7
25µg	Zeitpunkt nach Dosisbeginn		1:10 ± 0:17	1:18 ± 0:16	1:58 ± 0:35	3:09 ± 0:52		
	RR - Systolisch	100 %	68 ± 5	70 ± 5	86 ± 5	97 ± 5	100 ± 2	100 ± 2
	RR - Diastolisch	52 ± 7	32 ± 5	27 ± 5	38 ± 4	40 ± 7	51 ± 4	51 ± 9
	RR - Amplitude	100 %	77 ± 8	87 ± 4	98 ± 7	109 ± 5	103 ± 5	102 ± 5
	Herzfrequenz	100 %	128 ±10	133 ± 9	144 ±12	127 ± 7	115 ± 6	107 ± 7
50µg	Zeitpunkt nach Dosisbeginn		0:55 ± 0:14	1:10 ± 0:23	1:30 ± 0:18	4:11 ± 1:41		
	RR - Systolisch	100 %	60 ± 7	63 ± 9	69 ± 8	97 ± 8	98 ± 4	101 ± 5
	RR - Diastolisch	52 ± 7	29 ± 5	26 ± 5	32 ± 6	45 ± 4	50 ± 9	51 ± 7
	RR - Amplitude	100 %	76 ±10	81 ±10	89 ± 3	106 ±10	102 ± 7	102 ± 7
	Herzfrequenz	100 %	145 ±10	149 ±11	157 ±10	140 ± 9	128 ± 9	114 ± 9

Tabelle 6b:
Herz-Kreislauf-Veränderungen (%) nach Bolusinjektion von 5-50 µg Fenoterol.

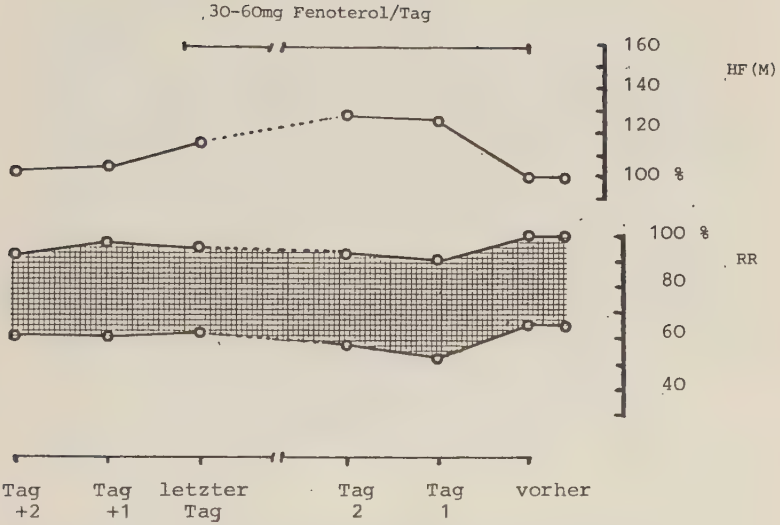


Abbildung 17: Herz-Kreislauf-Veränderungen (%) bei oraler Fenoterol-Tokolyse vorzeitiger Wehentätigkeit, HF(M) (oben, RR (unten).

Die mütterliche Herzfrequenz war am ersten Tag der tokolytischen Behandlung bei allen untersuchten Patientinnen im Mittel um 13,8 Schläge pro Minute gegenüber dem Vortag erhöht und blieb es auch noch am darauffolgenden Tag mit 11,6 Schlägen/min. Während der Therapie blieb die Pulsfrequenz beschleunigt, sank jedoch bis zum letzten Behandlungstag gegenüber Therapiebeginn um durchschnittlich 6,2 Schläge/min. ab. Es fand sich eine angedeutete Abhängigkeit von der Tokolysedauer. Nach Absetzen des Medikamentes lagen die Werte insbesondere bei zwei Wochen übersteigender Therapie zum Teil unter denen vor Beginn der medikamentösen Wehenhemmung.

Zeitpunkt nach Dosisbeginn	vorher	Tag 1	Tag 2		letzter Tag	Tag +1	Tag +2
RR - Systolisch	126.1 ± 12.4	114.3 ± 11.6	116.7 ± 10.8		116.7 ± 12.4	118.2 ± 9.7	112.0 ± 12.5
RR - Diastolisch	82.3 ± 8.7	67.0 ± 10.1	71.4 ± 9.3		76.7 ± 8.7	74.3 ± 7.3	75.5 ± 11.2
RR - Amplitude	43.0 ± 6.8	49.9 ± 9.9	47.7 ± 7.8		42.2 ± 7.5	42.5 ± 7.0	38.5 ± 9.1
Herzfrequenz	83.7 ± 12.7	104.7 ± 14.3	105.1 ± 11.9		95.7 ± 13.0	85.4 ± 12.8	83.2 ± 11.3
Zeitpunkt nach Dosisbeginn							
RR - Systolisch	100 %	91.2 ± 9.5	93.5 ± 11.2		94.0 ± 10.2	95.6 ± 10.9	91.7 ± 12.1
RR - Diastolisch	65.6 ± 4.3	53.0 ± 6.7	56.9 ± 7.9		61.7 ± 8.7	60.4 ± 8.5	60.9 ± 9.9
RR - Amplitude	100 %	118.0 ± 27.8	112.2 ± 22.1		95.1 ± 26.9	102.5 ± 18.2	90.3 ± 18.9
Herzfrequenz	100 %	125.5 ± 16.7	127.1 ± 18.8		115.5 ± 18.2	103.6 ± 19.7	102.4 ± 24.0

Tabelle 7: Herz-Kreislauf-Veränderungen (unten %) bei oraler Tokolyse mit 30-60 mg pro Tag Fenoterol. ($2\alpha \leq 0.01$)

29 Patientinnen wurden einer körperlichen Belastung während und ohne Fenoterol-Tokolyse unterzogen. Abbildung 18 zeigt das Arbeitsprotokoll einer Stufenbelastung bei sowohl konstanter als auch zunehmender Stufenhöhe. Der Blutdruck wurde diskontinuierlich registriert.
Die mütterliche Herzfrequenz erreichte bei sechsminütiger konstanter Belastung nach 2-3 Minuten ein steady state. Ausgehend von einer erhöhten Ruhefrequenz war sie bei gleicher Belastung unter Fenoterol-Tokolyse höher als ohne Therapie (Abb. 19). Bei zunehmender Stufenbelastung nahm die Herzfrequenz mit der erbrachten Leistung zu und erreichte auf den einzelnen Belastungsstufen unter Fenoterol höhere Werte als ohne Fenoterol. Die physikalische Arbeitskapazität im Submaximalbereich (definiert als Leistung bei Puls 150) wurde unter Fenoterol früher erreicht. Wurden die Ruhewerte von der Herzfrequenz unter Belastung abgezogen, ergab sich mit und ohne Therapie eine annähernd identische Frequenzänderung (Abb. 20).

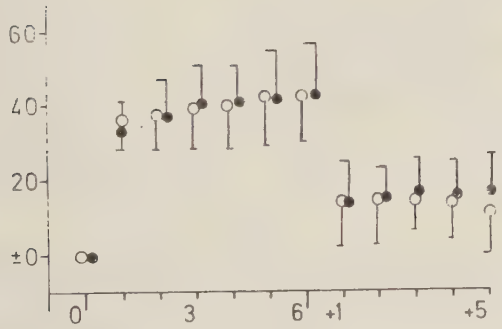


Abbildung 20: Herzfrequenzanstieg während konstanter Belastung mit (●) und ohne (o) Fenoterol.

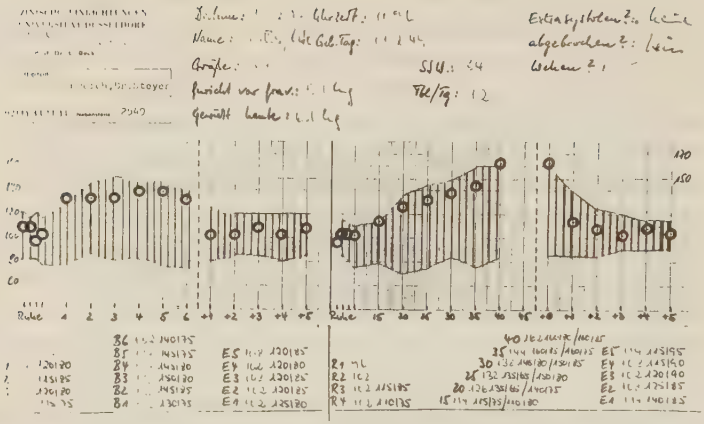


Abbildung 18: Testprotokoll bei Untersuchungen der Herz-Kreislauf-Veränderungen während körperlicher Belastung (Fenoterol-Tokolyse wegen vorzeitiger Wehentätigkeit in der 34. SSW), v.l.n.r. konstante Belastung (Min. 1-6) - Erholung (Min. +1-+5) - ansteigende Belastung (Stufen 15-40) - Erholung, HF(M) und RR (Skala für beide Parameter).

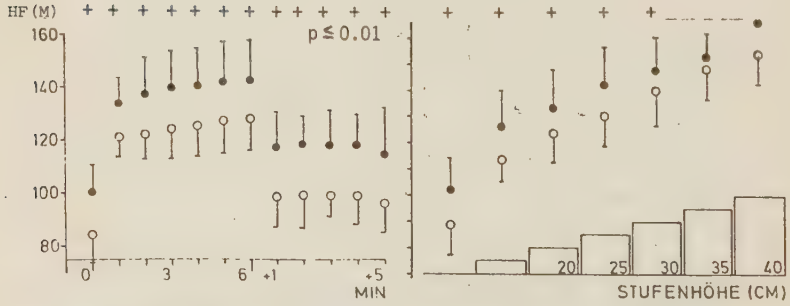


Abbildung 19: Herzfrequenz während konstanter (links) und ansteigender (rechts) Belastung mit (●) und ohne (o) Fenoterol.

In Abhängigkeit von der Herzfrequenz, jedoch ohne Beziehung zur eventuellen Tokolyse-Therapie, wurden bei vielen Patientinnen ST-Senkungen und Abflachungen der T-Welle im EKG beobachtet. In drei Fällen zeigte sich während Partusisten-Therapie bei hohen Herzfrequenzen das Auftreten vereinzelter ventrikulärer Extrasystolen. Obwohl in diesen Fällen bei den Patientinnen eine Funktionseinschränkung nicht feststellbar war, wurde die Belastung abgebrochen. Der Rhythmus normalisierte sich daraufhin jedesmal. Klinisch relevante EKG-Veränderungen wurden nicht gesehen. Bei den wenigen Patientinnen, bei denen eine Registrierung des mütterlichen Blutdruckes aus technischen Gründen möglich war, fand sich der in Abbildung 18 dargestellte Verlauf. Es kam zu einem Anstieg des systolischen Blutdruckes unter der Belastung bei im wesentlichen unveränderten diastolischen Werten. Bei zunehmender Stufenbelastung war die Steigerung des systolischen Blutdruckes von der Höhe der geforderten Leistung abhängig. Bei beiden Belastungsformen kam es in der nachfolgenden Erholungsphase zu einer schnellen Normalisierung der Kreislaufverhältnisse.

KÖRPERLICHE BESCHWERDEN		PSYCHISCHE BESCHWERDEN	
Herzklopfen	95 %	Schlafstörungen,Müdigkeit	57 %
Zittrigkeit	59 %	Innere Unruhe	44 %
Schweißausbrüche	37 %	Konzentrationsschwäche	31 %
Schwindel	18 %		
Luftnot	12 %		
Herzschmerzen	11 %		
Magenbeschwerden	7 %		

Tabelle 8: Häufigkeit allgemeiner Nebenwirkungen bei oraler Fenoterol-Tokolyse vorzeitiger Wehentätigkeit.

Die mittleren Werte der Serumaktivitäten der Kreatininkinase MB betrugen unmittelbar vor Therapiebeginn 3,2 ± 1,8 mIU/ml, am ersten Behandlungstag 3,2 ± 1,7 mIU/ml und am zweiten Tag ebenfalls 2,2 ± 1,7 mIU/ml. In 55 Fällen lagen neben den Laborwerten zu Beginn der Therapie auch die Enzymaktivitäten am Ende der tokolytischen Behandlung vor. Hier waren die mittleren Werte am letzten Tag der Fenoterol-Therapie 3,4 ± 2,0 mIU/ml, am ersten Tag nach Absetzen 3,5 ± 1,9 mIU/ml, am folgenden Tag 3,4 ± 1,9 mIU/ml. Zu keinem Zeitpunkt und bei keiner Patientin erreichte die Kreatininkinase MB unter und nach Fenoterol-Behandlung pathologische Werte.

Die fetale Herzfrequenz stieg während tokolytischer Behandlung am ersten Tag um durchschnittlich 18 Schläge/min. gegenüber dem Ausgangswert an. Sie war auch am folgenden Tag um 16 Schläge/min. beschleunigt und blieb während der gesamten Behandlung erhöht. Eine eindeutige Abhängigkeit zur Therapiedauer bestand nicht. An den Tagen nach Absetzen der Tokolyse sank die kindliche Herzfrequenz um durchschnittlich 12 Schläge/min. ab und erreichte annähernd wieder die Ausgangswerte vor Beginn der Behandlung. Bei längerer tokolytischer Therapie fanden sich keine Zeichen einer Adaptation. Auch nach Beendigung der medikamentösen Wehenhemmung zeigte der Abfall der fetalen Herzfrequenz keinen Zusammenhang mit der vorausgegangenen Dauer der Therapie.
Nach körperlicher Belastung der Mutter fanden sich keinerlei Veränderungen der fetalen Herzfrequenz gegenüber zuvor. In keinem Fall wurden Dezellerationen beobachtet.

4.2. Kombination β_2-Rezeptor-Stimulation/ß-Blockade

4.2.1. Unspezifische Blockade

Bei alleiniger Verabreichung von 50 µg Fenoterol vor einer ß-Blockade zeigten die Patientinnen das bereits beschriebene Bild einer maximalen ß-Stimulation. Lediglich bei den beiden mit Propranolol antihypertensiv vorbehandelten Patienten ließen sich charakteristische Kreislaufveränderungen nicht erkennen.

Nach Restitution der Kreislaufverhältnisse nach Fenoterol verursachte die intravenöse Applikation von 2 mg des unspezifischen ß-Blockers Propranolol einen Abfall der mütterlichen Herzfrequenz von 18 ± 4 Schlägen. Es fand sich keine wesentliche Blutdruckveränderung, jedoch eine angedeutete Steigerung der Wehenamplitude.
Alle Wirkungen einer danach nochmals verabreichten Infusion von 50 µg Fenoterol wurden nahezu komplett unterdrückt. Ein Tokolyseeffekt war nicht mehr feststellbar (Abb. 21, Tab. 9a/b).
Lediglich im Verlauf der einminütigen Infusion zeigte sich ein geringer Blutdruckabfall und Herzfrequenzanstieg (Abb. 22).

Die Patientinnen empfanden nach ß-Blockade keine der für Fenoterol-Verabreichung typischen Nebenwirkungen wie Tremor, Herzjagen und innere Unruhe.

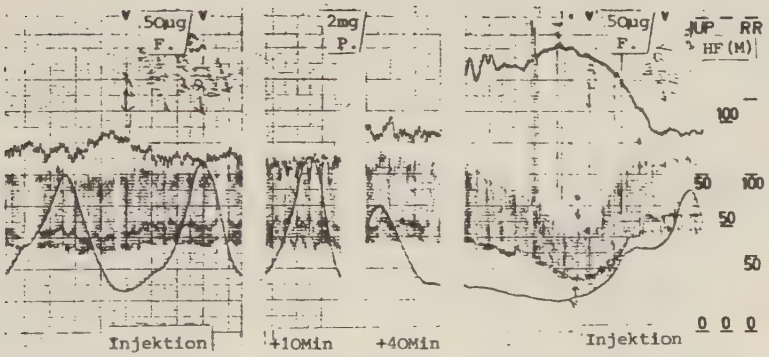


Abbildung 22: Herz-Kreislauf-Veränderungen nach Bolusinjektion von Fenoterol ohne und mit unspezifischer Betablockade. v.r.n.l. Reaktion auf 50 µg Fenoterol (F) (rechts) - Normalisierung (+40 min.) - nach 2 mg Propranolol (P) (+10 min.) - Reaktion auf erneute 50 µg Fenoterol (links).

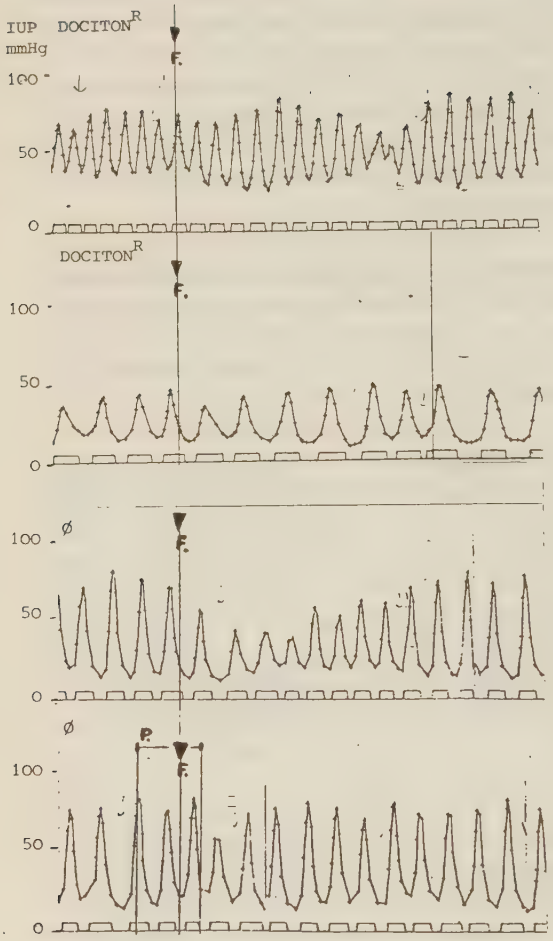


Abbildung 21:
Wehenbeeinflussung durch Bolusinjektion von Fenoterol mit und ohne spezifische Betablockade, v.l.n.r., keine Wehenhemmung nach 50 µg Fenoterol bei Vorbehandlung mit Propranolol (oben und Mitte oben), Hemmung bei 50 µg Fenoterol ohne Vorbehandlung (Mitte unten), keine Wehenhemmung bei gleicher Patientin nach 50 µg Fenoterol und 2 mg Propranolol (P) (unten).

		vorher	Propanolol	Fenoterol Min 1-10	11-20	21-30
50µg F.	Wehenfrequenz	7 ± 1		4 ± 1	7 ± 1	7 ± 2
	Wehenhub	18 ± 3		11 ± 2	17 ± 3	17 ± 3
	Ruhetonus	25 ± 4		14 ± 3	22 ± 4	24 ± 3
	Wehenamplitude	53 ± 5		31 ± 5	50 ± 5	53 ± 6
	Wehenfläche	1158 ± 241		680 ± 70	1025 ±137	1201±142
	Wehenfl./10 min	7823 ± 747		4553 ±535	6344 ±620	7576± 799
Propanolol vorbehandelt	Wehenfrequenz		7 ± 2	6 ± 1	6 ± 1	6± 1
	Wehenhub		15 ± 0	17 ± 1	17 ± 2	17 ± 2
	Ruhetonus		26 ± 4	23 ± 3	24 ± 3	24 ± 5
	Wehenamplitude		51 ± 5	54 ± 5	55 ± 4	53 ± 5
	Wehenfläche		974 ±174	1058±154	1132 ±146	1126 ±151
	Wehenfl./10 min		6280 ±665	7022±625	7219 ±662	7134 ±954
2mg P. und 50µg F.	Wehenfrequenz	7 ± 2	7 ± 1	7± 1	7 ± 1	7 ± 2
	Wehenhub	21 ± 3	22 ± 3	21± 3	21 ± 2	22 ± 2
	Ruhetonus	24 ± 2	25 ± 2	25± 2	25 ± 3	24 ± 3
	Wehenamplitude	61 ± 8	62 ± 5	61± 6	64 ± 5	63 ± 6
	Wehenfläche	1335 ± 185	1211 ±163	1204±161	1272 ± 92	1349 ±124
	Wehenfl./10 min	8276 ± 864	8673 ±1057	8563±1091	8804 ±1044	9059 ±1170

Tabelle 9a: Wehenhemmung nach Bolusinjektion von Fenoterol mit und ohne unspezifische Betablockade mit Propranolol, Einzelparameter in 10-Minuten-Phasen. ($\blacktriangleright 2\alpha \leq 0.02$)

		vorher	Propanolol	Fenoterol Min 1-10	11-20	21-30
50µg F.	Wehenfrequenz	100 %		57 ± 5	94 ± 8	94 ± 7
	Wehenhub	100 %		59 ± 7	95 ± 7	96 ± 5
	Ruhetonus	100 %		55 ±10	91 ± 7	98 ± 6
	Wehenamplitude	100 %		58 ±10	93 ± 7	99 ± 8
	Wehenfläche	100 %		59 ± 5	89 ± 6	104 ± 7
	Wehenfl./10 min	100 %		58 ± 5	81 ± 3	97 ± 5
Propanolol vorbehandelt	Wehenfrequenz		100 %	93 ± 4	92 ± 4	94 ± 4
	Wehenhub		100 %	113 ± 3	114 ± 3	111 ± 3
	Ruhetonus		100 %	90 ± 6	92 ± 6	91 ± 5
	Wehenamplitude		100 %	104 ± 8	108 ± 6	103 ± 6
	Wehenfläche		100 %	110 ± 6	116 ± 5	116 ± 2
	Wehenfl./10 min		100 %	112 ± 6	114 ± 4	114 ± 5
2mg P. und 50µg F.	Wehenfrequenz	100 %	106 ± 2	108 ± 2	108 ± 2	108 ± 2
	Wehenhub	100 %	103 ± 6	97 ± 6	98 ± 6	104 ± 6
	Ruhetonus	100 %	103 ± 5	104 ± 5	106 ± 4	101 ± 5
	Wehenamplitude	100 %	102 ± 7	101 ± 6	106 ± 5	104 ± 7
	Wehenfläche	100 %	91 ± 4	90 ± 5	95 ± 4	101 ± 5
	Wehenfl./10 min	100 %	105 ± 6	103 ± 5	106 ± 4	110 ± 5

Tabelle 9b: Wehenhemmung (%) nach Bolusinjektion von Fenoterol mit und ohne unspezifische Betablockade mit Propranolol, Einzelparameter in 10-Minuten-Phasen.

4.2.2. β_1-Rezeptorblockade

Bei den Untersuchungen mit β_1-selektiven Blockern betrug die mütterliche Herzfrequenz vor Tokolysebeginn 86,8 ± 13,3 Schläge/min. Sie stieg während Tokolyse auf 132,3 ± 10,8 Schläge/min. an. Durch stufenweise ß-Blokkade mit Metoprolol wurde sie auf 113,0 ± 3,4 Schläge/min. gesenkt, was einen Abfall von 150 auf 130 % gegenüber dem Ausgangsbefund bedeutete (Abb. 23).
Im direkten Anschluß an eine Atenolol-Injektion fiel die mütterliche Herzfrequenz auf 101,3 ± 13,7 Schläge/min. (117 %) ab. Sie war auch nach weiteren 10 Minuten mit 110,1 ± 11,4 Schlägen/min. (127 %) um ca. 25 % gegenüber der Fenoterol-induzierten Tachykardie vermindert (Abb. 24). Während der Tokolyse zeigten alle Patientinnen die üblichen allgemeinen Nebenwirkungen wie Herzjagen, innere Unruhe und Tremor. Diese Symptomatik verschwand bei zusätzlicher ß-Blockade weitgehend, was von den Patientinnen als wesentliche Erleichterung empfunden wurde.

Das Verhalten des mütterlichen Blutdruckes während spontaner Wehentätigkeit ohne medikamentöse Beeinflussung ist in Abbildung 25 (rechter Teil) dargestellt. Hier betrug der Blutdruck ca. 100/70 mm Hg in der Wehenpause. Während der Wehe kam es zu einem Ansteigen des systolischen Druckes auf ca. 115 mm Hg bei im wesentlichen unverändertem diastolischen Druck. Die Amplitude war während der Wehe vergrößert. Die Verhältnisse während Fenoterol-Tokolyse von 5 µg/min. sind im mittleren Teil der Abbildung dargestellt. Der mütterliche Blutdruck betrug dabei ca. 150/50 mm Hg. Während der Wehe kam es zu einem Anstieg des diastolischen Druckes auf ca. 65 mm Hg, was bei unverändertem systolischen Druck zu einer Amplitudeneinengung führte. Während kombinierter Sympathikusstimulation und Blockade mit Fenoterol (2 µg/min.) und Metoprolol (2 mg/min.) (linker Teil) fand sich ein Blutdruckverhalten mit Werten um etwa 115/75 mm Hg und einem wehensynchronen Anstieg des systolischen Druckes auf ca. 135 mm Hg, welches dem vor Medikamentenverabreichung ähnlich war.

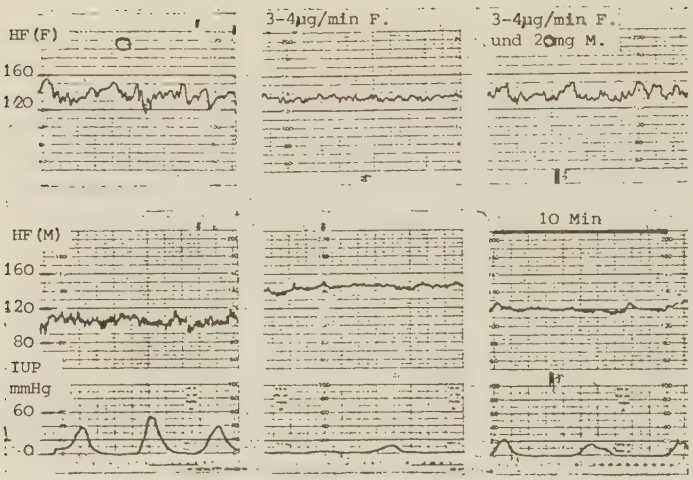


Abbildung 23: Herzfrequenz und Wehentätigkeit unter der Geburt bei Fenoterol-Infusion ohne und mit β_1-spezifischer Blockade durch Metoprolol, v.l.n.r. vor Tokolyse (links) - während Tokolyse mit 3-4 µg/min. Fenoterol (Mitte) - während Infusion von 3-4 µg/min. Fenoterol und 20 mg Metoprolol (rechts).

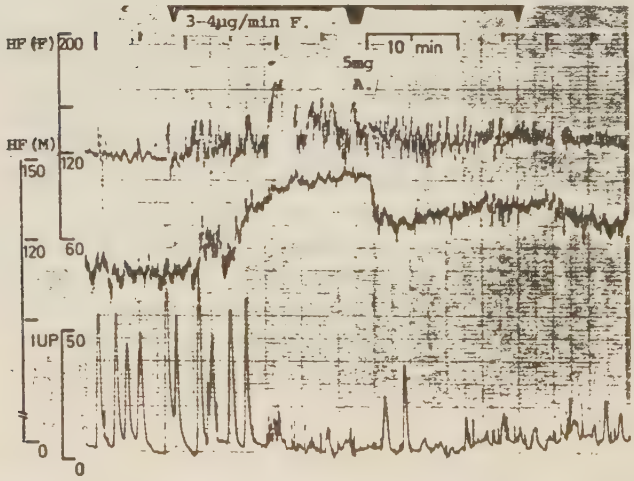


Abbildung 24: Herzfrequenz und Wehentätigkeit unter der Geburt bei Fenoterol-Infusion ohne und mit β_1-spezifischer Blockade durch Atenolol. v.l.n.r. vor Tokolyse (links) - während Tokolyse mit 3-4 µg/min. Fenoterol (▼——▼) - bei ▼ Bolusinjektion von 5 mg Atenolol (A).

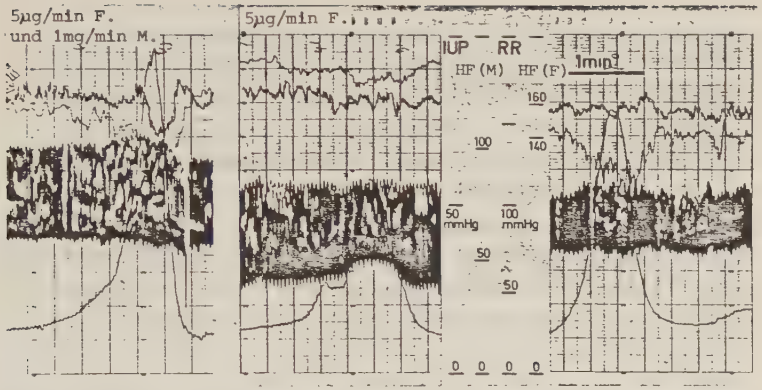


Abbildung 25: Herz-Kreislauf-Veränderungen und Wehentätigkeit unter der Geburt bei Fenoterol-Infusion ohne und mit $ß_1$-spezifischer Blockade durch Metoprolol. v.l.n.r. vor Tokolyse (rechts) - während Tokolyse mit 5 µg/min. Fenoterol (Mitte) - während Infusion von 5 µg/min. Fenoterol und 1 mg/min. Metoprolol (M) (links), HF(M) (oben, grau), HF(F) (oben, schwarz), RR (Mitte) IUP (unten).

Die intrauterinen Druckveränderungen während Sympathikusstimulation und ß-Blockade ließen sich wegen der Kürze der Beobachtungsphase nicht exakt quantifizieren. Das typische Verhalten ist jedoch für die Metoprolol-Blokkade in Abbildung 23 und für die Atenolol-Blockade in Abbildung 24 ersichtlich. Während der Tokolyse kam es zu einer Verlängerung der Wehenabstände auf das ca. 2 1/2-fache, wobei die vereinzelten Wehen noch eine Restamplitude von ca. 20 % aufwiesen. Während der folgenden ß-Blockade mit Metoprolol war die Amplitude auf ca. 40 % der Ausgangssituation vor Tokolysebeginn angestiegen. Desgleichen ließen sich jetzt nur noch ca. 1 1/2-fache Verlängerungen der einzelnen Wehenabstände vermerken. Die Atenolol-Stoßinjektion führte dagegen in allen Fällen zu sofortigen vereinzelten Kontraktionen bei im wesentlichen erhaltener Uterusrelaxation.

Die fetale Herzfrequenz stieg während der Tokolyse gegenüber dem Ausgangsbefund von 130 ± 13,4 Schlägen/min. nur geringfügig auf 139,0 ± 10,5 Schläge/min. (107 %) an. Sie wurde durch zusätzliche ß-Blockade mit Metoprolol (139,0 ± 11,7 Schläge/min. = 107 %) nicht beeinflußt. Auch nach Atenolol-Injektion zeigte sich in den ersten 5 Minuten mit Werten von 135,3 ± 9,5 (104 %) und im späteren Beobachtungszeitraum mit 138,5 ± 9,7 Schlägen/min. (107 %) keine charakteristische Beeinflussung. Keines der Kinder zeigte postpartal irgend welche Besonderheiten, die in einen etwaigen Zusammenhang mit der ß-Blockade gebracht werden konnten. Der durchschnittliche Apgar-Score betrug 8/9/9 nach 2/5/10 Minuten, der pH in der Nabelschnur 7,23± 0,3 venös und 7,21 ± 0,2 arteriell.

5. DISKUSSION

5.1. Wirkungsspektrum bei β_2-Sympathomimetika-Verabreichung

Der erste Bericht über eine Uteruswirkung von Katecholaminen stammt aus dem Jahre 1925. RUCKER (200) beschrieb darin den wehenhemmenden Effekt von Novocain-Sacralblockaden bei Zusatz von Adrenalin. Spätere Untersuchungen (77, 123, 180) erbrachten dann den Nachweis der Dosisabhängigkeit der Uteruswirkung des Adrenalins: Hemmung der Uterusaktivität bei niedrigen und Steigerung bei höheren Dosen. Das Myometrium demonstriert durch diese Reaktion eine den Gefäßen vergleichbare Besetzung mit α- und β-Rezeptoren. Auch das vom Kreislauf her bekannte Phänomen der sogenannten Adrenalin-Umkehr (139) läßt sich am Uterus beobachten: Nach pharmakologischer α-Blockade wirkt Adrenalin nur noch relaxierend auf den Uterus. Die nach Periduralanaesthesie zu beobachtende vorübergehende Wehenverminderung (157) wird einem α-lytischen Nebeneffekt der Lokalanaesthetika auf die endogene Adrenalinausschüttung der schmerzgestreßten Kreißenden zugeschrieben.

Isoprenalin und Orcyprenalin, beides Adrenalinderivate, zeigen im therapeutischen Dosisbereich eine ausschließlich relaxierende Wirkung auf den schwangeren Uterus (269). Wegen ihrer unmittelbaren Aktivierung der β_2- und β_1-Rezeptoren kommt es dabei auch zu einer ausgeprägten Stimulation des Herzens. Bei der konstant auftretenden Tachykardie werden auch Sinusarhythmien beobachtet (71). Nach Verabreichung von Fenoterol, dem p-Hydroxyphenyl-Derivat des Orcyprenalins, werden unabhängig von der Dosis, dem endokrinologischen Zustand der Patientin sowie eventuellen Zusatzmedikationen ebenfalls keine kontrahierenden Effekte auf das Myometrium beschrieben.

Die hemmende Wirkung der β_2-Sympathomimetika auf Wehentätigkeit am Termin ist dosisabhängig (5, 12). Das gilt sowohl für spontane als auch für Oxytocin- und Prostaglandin-induzierte Wehen (154, 155). Induzierte Kontraktionen am nicht graviden Uterus und am Uterus in der Frühschwangerschaft sind demgegenüber einer erfolgreichen Tokolyse sehr viel schwerer zugänglich. Vergleicht man die bei intravenöser Applikation zur Wehen-

erzeugung notwendigen Prostaglandinmengen, so findet man bei der Abortinduktion ebenfalls Dosen, die um das 10- bis 12-fache höher sind als bei der Geburtseinleitung am Termin (36, 66). Angesicht der unterschiedlichen Mengen an Kontraktionsmitteln, die zur Erzeugung vergleichbarer Wehentätigkeiten in der Frühschwangerschaft gegenüber dem Termin nötig sind, erscheint es einleuchtend, daß bei gleicher Dosisrelation zwischen Agonisten und Antagonisten auch zur Wehenhemmung höhere Konzentrationen von Tokolytika notwendig sind.

Eine dosisabhängige tokolytische Wirkung der ß-Sympathomimetika auf Prostaglandin-induzierte Wehen im zweiten Trimenon wurde für Terbutalin, Oxyprenalin und Ritotrine beschrieben (8, 156). Hinsichtlich der Effektivität von Fenoterol in dieser Situation lagen jedoch sehr unterschiedliche Angaben vor (85, 224).
Bei unseren Untersuchungen war eine tokolytische Beeinflussung einer durch intraamniale Prostaglandin-Applikation in der Frühschwangerschaft induzierten regelmäßigen Wehentätigkeit erst bei einminütigen Fenoterol-Infusionen in einer Dosis ab 25 µg feststellbar. Für eine klinische Anwendung in der beschriebenen Situation erscheint uns Fenoterol wegen der Kürze der Wirkungsdauer und wegen der ausgeprägten kardiovaskulären Nebenwirkungen von nur begrenzter Brauchbarkeit. Eine weitere Dosissteigerung verbietet sich hier.
Die Schaltstelle für den antagonisierenden Wirkungsmechanismus von Prostaglandinen und ß-Sympathomimetika liegt auf molekularer Ebene vermutlich in der Adenylzyklase (56, 160, 166, 171). Bei Erregung von ß-Rezeptoren wird in der Zellmembran das Enzym aktiviert und die Umwandlung von ATP in cAMP katalysiert. Prostaglandine hemmen demgegenüber die Aktivität der Adenylzyklase.
Calcium-Antagonisten, Prostaglandin-Synthesehemmer und Alkohol gelten als alternative Inhibitoren einer Prostaglandin-induzierten Uterusaktivität (9, 14, 169, 213, 261). Anders als die ß-Sympathomimetika beeinflussen Calcium-Antagonisten weniger die intrazellulären Aktionen der Prostaglandine (9, 171). Sie antagonisieren vielmehr den durch ß-Sympatho-

mimetika erhöhten Calciumeinstrom durch die Zellmembran. Die tokolytische Wirkung von Alkohol erfolgt wahrscheinlich vorwiegend über eine Hemmung der hypophyseren Oxytocin-Ausschüttung (231). Nicht steroide entzündungshemmende Stoffe wie Acetylsalicylsäure und Indometacin vermindern die Uterusaktivität durch Hemmung der Prostaglandin-Synthese (169).

Die verschiedenen Wirkungsweisen der unterschiedlichen Tokolytika, sei es der verzögerte Wirkungseintritt bei Anwendung von Prostaglandin-Synthesehemmern oder die vorwiegende Verminderung der Wehenamplitude bei Calciumantagonisten, verdeutlichen die unterschiedlichen pharmakologischen Angriffspunkte (9,.145, 185, 211) und machen einen klinischen Nutzen durch kombinierte Anwendung vorstellbar.

Die Kreislaufwirkungen der β_2-Sympathomimetika sind durch eine charakteristische Folge von kardiovaskulären Veränderungen gekennzeichnet (90). Als wesentlicher, unmittelbar pharmakologischer Effekt resultiert aus der Relaxierung der über β_2-Rezeptoren gesteuerten Vasokonstriktoren eine Verminderung des peripheren Widerstandes mit einem Abfall des arteriellen Mitteldruckes. Bei dem dosisabhängigen Effekt ist vorwiegend der diastolische Blutdruck erniedrigt und die Blutdruckamplitude verkleinert (100). Über Pressorezeptorenstimulation führt die Hypotonie zu einer kompensatorischen Tachykardie (71, 95).
Bei niedrigen bis mittleren Tokolytikadosen (bis 4 µg/min. Fenoterol) wird der systolische Blutdruck durch Steigerung des Herzminutenvolumens nahezu unverändert gehalten, sodaß hier in erster Linie klinisch der positiv chronotrope Effekt imponiert (150). Bei hohen Dosen (über 20 µg), entsprechend der gelegentlichen Anwendung bei Notfalltokolysen unter der Geburt, kommt es wegen der verzögert einsetzenden Steigerung der Herzleistung vorübergehend zu einem Abfall des systolischen Blutdruckes mit Verkleinerung der Amplitude. Diese Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz werden ca. 30 Sekunden nach Beginn der Injektion nachweisbar, was einem sofortigen Wirkungseintritt nach Ablauf der Kreislaufzeit entspricht. Sie erreichen ihr Maximum nach Ende der einminütigen Applikation.

Der von uns registrierte zeitliche Verlauf der Herz-Kreislauf-Veränderungen bestätigt Modelluntersuchungen von ROMMINGER (194) über die Pharmakokinetik von Fenoterol nach intravenöser Bolusinjektion.

Der bei Beginn einer intravenösen Verabreichung von β_2-Sympathomimetika registrierbare Abfall des diastolischen Blutdruckes wird durch die vermehrte Herzarbeit zum Teil bereits nach wenigen Minuten ausgeglichen. Er bleibt jedoch während der Tokolysephase über mehrere Stunden nachweisbar. Bei oraler Wehenhemmung wegen Frühgeburtsbetrebungen fällt der Blutdruck der Patientin ebenfalls ab. Auch hier sinkt vorwiegend der diastolische Wert, steigt aber bereits am Folgetag wieder an. An den ersten beiden Behandlungstagen ist auch die Herzfrequenz bei allen Patienten erhöht. Sie bleibt während der Therapie beschleunigt, normalisiert sich jedoch bis zum letzten Behandlungstag zunehmend. Am Ende einer längeren Therapie sind die Kreislaufverhältnisse nicht mehr von denen der Ausgangssituation verschieden.

Insbesondere in den ersten Tagen einer Katecholamintokolyse kommt es zu erheblichen Veränderungen des Flüssigkeitshaushaltes (80, 134, 140). Hierbei wird das intravasale Volumen im Sinne einer isotonen Hyperhydration vermehrt. Laborchemisch fallen eine Verminderung der Natriumexkretion und der freien Wasserclearence auf. Über welchen hormonellen Mechanismus im einzelnen die Störung der Wasser- und Elektrolytbilanz vermittelt wird, ist derzeit noch unklar. Während die Veränderungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems nicht eindeutig interpretierbar sind, ist eine erhöhte Ausschüttung des antidiuretischen Hormons gesichert. Ihr parallel verläuft der Abfall der Natrium- und Wasserausscheidung in den ersten Stunden nach Tokolysebeginn.
Während die Einschränkung der glomerulären Filtration nur ca. 6 Stunden andauert, hält die Einlagerung von freiem und von osmotisch gebundenem Wasser über Tage an.

Der parallele Verlauf von teilweiser Kreislaufnormalisierung, ADH-Ausschüttung und Nierenfunktion ist augenscheinlich.
Die Regulationsmechanismen des Blutvolumens, einer wesentlichen Stellgröße der Kreislaufstabilität, werden durch Kapazitätsschwankungen des Gefäßsystems (Vasodilatation) in gleicher Weise stimuliert wie durch primäre Änderungen (Blutverlust) oder länger andauernde Umverteilungen des Blutvolumens (Bettlägerigkeit). Der dabei wirksame Reflexbogen führt über Volumenrezeptoren beider Vorhöfe zu einer vermehrten Ausschüttung antidiuretischer Hormone, welche am distalen Tubulus und den Sammelrohren die Rückresorption von Wasser erhöhen (219).

Die Folge der Herz-Kreislauf-Veränderungen bei β_2-Sympathomimetikaverabreichungen, Blutdruckabfall - Herzfrequenzanstieg mit teilweiser Blutdrucknormalisierung - Volumenrestriktion mit Anstieg des Blutvolumens und teilweiser Herzfrequenznormalisierung, interpretieren wir als Ausdruck eines zeitlich gestaffelt wirksamen Kompensationsmechanismus. Er wird durch den primären Hypotonieeffekt der β_2-Sympathomimetika ausgelöst. Eine erste Teilrestitution des Blutdruckes wird dabei durch eine schnelle Erhöhung des Herzminutenvolumens ermöglicht, die im wesentlichen über eine Frequenzsteigerung erfolgt. Die Herzzeitvolumensteigerung wird durch den Anstieg des Blutvolumens als Folge der Flüssigkeitsretention schrittweise ersetzt. Innerhalb der ersten 48 Stunden wird dadurch eine weitere Normalisierung der Kreislaufverhältnisse bewirkt. Die Tachykardie läßt sich durch Volumensubstitution beschleunigt vermindern (252). Ob gleiches für die Antidiurese gilt oder ob die ADH-Ausschüttung durch die Katecholamine direkt stimuliert wird, ist nicht bekannt. Inwieweit es sich dabei zusätzlich um Adaptationsphänomene handelt, ist ebenfalls nicht entschieden.

Neben der kompensatorischen Mehrarbeit des Herzens gibt es auch eine direkte Beeinflussung des Myokards durch katecholamine Tokolytika. Das Herz enthält im Sinusknoten und in der Ventrikelmuskulatur unterschied-

liche Relationen von β_1/β_2-Rezeptoren (40). Während die ß-Rezeptoren im Sinusknoten die Tachykardie vermitteln, wird über die ß-Rezeptoren des Myokards die Kontraktionskraft erhöht. In der glatten Muskulatur von Uterus und Gefäßsystem finden sich hauptsächlich β_2-Rezeptoren. Gegenüber einem Verhältnis zwischen direkter β_1- und β_2-Wirkung von 1:1 beim Isoprenalin beträgt unter experimentellen Bedingungen am isolierten Organ die Relation beim Fenoterol 1:2.000 (95). Wegen der kompensatorischen Reaktion des Herzens reduziert sich jedoch in der Praxis das Verhältnis zwischen Tachykardie und Uterusrelaxation auf 1:5 (95).
Herzfrequenzsteigerungen bei körperlicher Belastung sind Bedarfstachykardien zur Gewährleistung eines ausreichenden Sauerstoffangebotes. Die Herzfrequenz korreliert dabei mit der geforderten Leistung. Bei Tokolyse induzierter Tachykardie in Ruhe handelt es sich demgegenüber um einen rein pharmakologischen Effekt, dem kein erhöhter Sauerstoffbedarf zugrundeliegt.
Insbesondere bei der ambulanten oralen Tokolyse von Frühgeburtsbestrebungen stellte sich die Frage nach der körperlichen Belastbarkeit der Schwangeren. Ergometrische Messungen zu dieser Problematik lagen bisher nicht vor. Während kontrollierter Belastung zeigte sich, daß bei Fenoterol-Tokolyse die Kreislaufreaktion auf körperliche Belastung nicht beeinträchtigt, die physikalische Arbeitskapazität im Submaximalbereich (= Leistung bei Puls 150) jedoch vermindert ist. Die von uns beobachteten Formabweichungen des EKG's gelten als funktionelle Reaktionen ohne Bedeutung für eine Weiterführung der Therapie (44, 166, 232, 233).
Ähnliche Belastungstests wurden bereits von anderen Autoren vorgestellt, jedoch ausschließlich zur Beurteilung der fetalen Situation und zur Früherkennung einer eventuellen respiratorischen Versorgungsstörung infolge Plazentainsuffizienz beschrieben (62, 107, 179, 181, 223). Bei der Wahl der sogenannten Kletterstufe als Belastungsform, die von KALTENBACH für die Beurteilung der Leistungsreserven von Herzkranken beschrieben wurde, haben wir uns von der Tatsache leiten lassen, daß es sich beim Treppen-

steigen gegenüber Laufband oder Fahrradergometer um eine für die Schwangere gewohnte körperliche Tätigkeit handelt. Da die Patientin sich hierbei an einer kleinen Sprossenwand festhalten kann, verwendet sie die Arme mit für die Belastung. Eine solche Arbeitsform erscheint für die Untersuchung von muskelschwachen oder schwer beweglichen Patienten besonders geeignet. Durch mangelnde Berücksichtigung der Zunahme des Körpergewichtes würde durch Belastung am Fahrradergometer der Energieverbrauch der Schwangeren während Alltagsaktivität nur unzureichend reflektiert werden.

5.2. Mögliche Pathomechanismen der Herz-Kreislauf- und Lungenkomplikationen

Welche nachteiligen Gesichtspunkte ergeben sich nun aus den unterschiedlichen Kreislaufnebenwirkungen der Tokolytika? Die allgemeinen Nebenwirkungen, welche mit großer Häufigkeit beklagt wurden, bedeuten für die Patienten eine große Belästigung. Bei einigen der als körperlich eingestuften Symptome handelt es sich um direkte ß-Rezeptoreneffekte. So liegt zum Beispiel dem Zittern als zweithäufigst genanntem Symptom ein reproduzierbarer, peripherer Tremor zugrunde (144, 149, 161, 236, 237).
Andere Beschwerden müssen als Empfindungen von objektivierbaren Veränderungen gewertet werden. Dem Herzklopfen liegt die Erfahrung der positiv chrono- und inotropen Fenoterol-Wirkung auf das Myokard zugrunde. Wie diese trat es in einer vergleichbaren Häufigkeit auf und zeigte eine entsprechende Abnahme mit der Fortdauer der Therapie. Inwiefern es sich bei den von 11 % der Patientinnen angegebenen Herzschmerzen um subjektive Mißempfindungen oder im Einzelfall um tachykardiebedingte, vorübergehende pectanginöse Beschwerden handelte, ließ sich nicht objektivieren. Das Symptom Müdigkeit muß in vielen Fällen einer zusätzlichen Sedierung zugeschrieben werden, während die beklagte Schlaflosigkeit am naheliegensten mit der häufigen nächtlichen Störung zur Tabletteneinnahme erklärbar ist.

Zum Therapieende fand sich bei allen Symptomen eine abnehmbare Tendenz. Inwieweit es sich dabei um eine Gewöhnung der Patientinnen an die Beschwerden oder um eine tatsächliche Verminderung der Symptomatik handelte, kann nicht entschieden werden, da die Häufigkeit des Auftretens der Einzelsymptome aus der subjektiven Beurteilung durch die Patientin selbst abgeleitet wurde.

Die Bedeutung der funktionellen Kreislaufveränderungen ist in ihrem Ausmaß noch nicht abschätzbar.
Angesicht des ohnehin erniedrigten peripheren Widerstandes der Schwangeren am Termin (130) muß bei hoher Fenoteroldosis mit Kreislaufzwischenfällen gerechnet werden (213). Die Gefahr ist insbesondere bei gleichzeitiger Regionalanaesthesie zu beachten. Die von einigen Lokalanaesthetika neben dem analgetischen Effekt verursachte α-Rezeptorenblockade auch der Vasomotoren wirkt dabei als zusätzlicher Faktor einer Gefäßdilatation (17, 25, 30, 168).
Für Notfalltokolysen unter der Geburt wurde vorübergehend die Einmalinjektion von 50 µg Fenoterol empfohlen und von der Industrie für diese Situation eine 50 µg Fenoterol-Ampulle zur Verfügung gestellt. Wir haben diese Dosis in zwei Fällen von schwerer akuter Asphyxie des Kindes unter der Geburt infolge uteriner Dauerkontraktion verabreicht. Während der Injektion, die vermutlich weniger als eine Minute dauerte, kam es in beiden Fällen zu einem Kollaps der Patientinnen.
Obwohl wir bei unseren Untersuchungen in der Frühschwangerschaft während einer Verabreichung von 50 µg Fenoterol innerhalb von einer Minute in keinem Fall eine Kollapsreaktion einer Patientin feststellen konnten, halten wir diese Dosis aus mütterlicher Indikation wegen der hämodynamischen Wirkung für die Notfalltokolyse für gefährlich.

Die mütterlichen Kreislaufveränderungen bei hohen Fenoteroldosen beinhalten auch ein fetales Risiko. In vivo Untersuchungen haben gezeigt, daß ß-Sympathomimetika nur durch ihren Tokolyseeffekt zu einer Mehrdurchblutung der Plazenta führen. Am wehenlosen Uterus hingegen bzw.

in der Wehenpause können sie eine Verminderung der Plazentaperfusion bewirken (58, 61, 159). Während für einen gesunden Feten eine dadurch erniedrigte Sauerstoffversorgung noch ausreichen mag, liegen die Verhältnisse bei chronischer Plazentainsuffizienz anders. Hier ist die fetale Sauerstoffversorgung nur in der Wehenpause gerade noch ausreichend. Bei anhaltender Verminderung der Plazentadurchblutung durch Absinken des Perfusionsdruckes muß mit einer zunehmenden Verschlechterung der kindlichen Situation gerechnet werden (244). Bei postpartalen Komplikationen und Todesfällen von Kindern tokolytisch behandelter Mütter wurde eine Korrelation zum Ausmaß der mütterlichen Kreislaufveränderungen während der Therapie beschrieben (35). In solchen Fällen kann sich eine ß-Sympathomimetika-Verabreichung für das Kind trotz effektiver Wehenhemmung delitär auswirken.

Bei körperlicher Belastung während tokolytischer Belastung wird zusätzlich zur schwangerschaftsspezifischen Situation eine weitere Verminderung der physikalischen Arbeitskapazität deutlich. Von einer bereits in Ruhe erhöhten Herzfrequenz ausgehend werden selbst geringe Anforderungen mit einer ausgeprägten Tachykardie beantwortet. Die von den Patienten selbst aufgrund von Dyspnoe gesetzte Grenze der Belastbarkeit kommt während Tokolysen erst bei erheblich höheren Herzfrequenzen zum Tragen. Möglicherweise ist dann bei mancher Patientin der Bereich der kritischen Diastolendauer bereits erreicht.

Was die beschriebenen schweren Dekompensationen mit kardiovaskulärer bzw. pulmonaler Symptomatik anbelangt, so existieren wegen der Dramatik, Seltenheit und Unvorhersehbarkeit dieser Zwischenfälle bisher keine exakten Untersuchungsergebnisse. Eine generelle kardiologische Diagnostik vor, im Verlauf und nach tokolytischer Anwendung katecholaminer Substanzen, wie sie von einigen Autoren gefordert wird (97), ist wegen dem Aufwand und der Invasivität der notwendigen Methoden (z.B. Herzkatheter) problematisch. So beschränkt sich unser derzeitiges Wissen um die eventuellen Ursachen der Komplikationen auf Erfahrungen aus dem geburtshilf-

lichen Gebrauch der ß-Sympathomimetika sowie auf Analogschlüsse aufgrund von experimentellen Untersuchungen. Insbesondere von letzteren liegen den Medikamentenwirkungen jedoch zum Teil pharmakologische bzw. pharmakotoxische Dosen zugrunde.

Eine Analyse der Pathomechanismen muß die schwangerschaftsspezifische Situation der Patientin berücksichtigen.
Bedingt durch die hormonellen und anatomischen Besonderheiten lassen sich im Verlauf der Gravidität die folgenden kardiorespiratorischen Veränderungen feststellen:

- Das zentrale Blutvolumen steigt um ca. 20 % und erreicht ein Maximum zwischen der 25. und 28. SSW. Das Gesamtblutvolumen steigt demgegenüber entsprechend dem Wachstum von Uterus und Plazenta bis zum Beginn des letzten Trimenons und bleibt bis zum Termin maximal erhöht (130, 197, 199, 243). Herzfrequenz und Schlagvolumen sind in der Schwangerschaft erhöht, der totale periphere Widerstand erniedrigt (130). Welche Gründe für die bereits in der Frühschwangerschaft ausgeprägte Steigerung des Herzzeitvolumens (214) im einzelnen verantwortlich sind, ist noch ungeklärt.
- Durch Hyperventilation ist bei der Schwangeren das Atemminutenvolumen in Ruhe erhöht. Hieraus resultiert ein erniedrigter alveolärer CO_2-Druck (82, 89, 148).
- Auf eine geforderte körperliche Leistung reagiert die Schwangere mit einer ausgeprägteren Erhöhung des Herzzeitvolumens als die Nichtschwangere (15, 148). Auch das Atemminutenvolumen steigt bei ihr während körperlicher Belastung stärker an (82, 198).

Das klinische Gesamtbild des Herz-Kreislauf-Verhaltens in der Schwangerschaft ist dem des hyperkinetischen Herzsyndroms vergleichbar (137). Dieses internistische Krankheitsbild gilt als funktionelle Störung und entspricht dem pharmakologischen Effekt des Isoprenalins. Das Syndrom zeichnet sich durch eine Tachykardie mit einem bereits in Ruhe erh[illegible] Herzzeitvolumen, einer vermehrten Extremitätendurchblutung inf[illegible] pherer Vasodilatation sowie einer verminderten Arbeitskap[illegible] lastung am Ergometer aus (29, 125).

Die beschriebenen Veränderungen sind für die Schwangere typisch. Durch Adaptation der Kreislauffunktionen gelingt es in der Regel, dem im Verlauf der Gravidität ansteigenden Bedürfnissen nachzukommen. Die Belastbarkeit ist jedoch gegenüber zusätzlichen Anforderungen durch diese generelle Verminderung der pulmo-kardiovaskulären Reserven eingeschränkt. Die stärkste kardiale Beanspruchung wird für die Zeit der 28. bis 32. SSW sowie für die Wehentätigkeit unter der Geburt angenommen. Sie gilt als Ursache für das Krankheitsbild der peripartalen Myokardiopathie (1, 53, 163). Gerade in dieser Phase werden die meisten hochdosierten Tokolysen zur Geburtsverzögerung durchgeführt. Eine Erschöpfung des dabei häufig über Wochen stimulierten Myokards erscheint vorstellbar.

Neben den beschriebenen kardiovaskulären Veränderungen, die bei Katecholamintokolysen regelmäßig auftreten, wird ein akutes, Adrenalin-induziertes Lungenödem beschrieben (11, 24, 43, 64, 230). Es wurde nach extremer Oberdosierung auch bei Herzgesunden beobachtet und ist im Tierversuch reproduzierbar. Dieses Adrenalin-induzierte Ödem tritt bei pharmakologischen Serumkonzentrationen des Hormons unmittelbar nach Injektion auf und ist durch hohe pulmonal arterielle Drucke charakterisiert (218, 263, 265, 266). Seine Genese soll funktioneller Natur sein: Die ß-Stimulation des Herzens und die α-Stimulation der peripheren Gefäße führen infolge Tachykardie und peripherer Widerstandserhöhung bei vermehrten diastolischen Drucken des linken Ventrikels zu einem Rückstau in die pulmonale Zirkulation. Das Ödem ist durch α-Adrenolytika (Phenoxybenzamin) antagonisierbar.Ob der zugrunde liegende Mechanismus auch bei klinischer Anwendung von $ß_2$-Sympathomimetika in der Geburtshilfe relevant ist, kann noch nicht beantwortet werden. Pulmonale Drucksteigerungen in den ersten Stunden einer Tokolyse, über die jetzt erstmals berichtet wurde (263), lassen einen solchen Effekt der Wehenhemmer trotz ihrer $ß_2$-Selektivität möglich erscheinen.

RONA (195) hat 1959 erstmals über disseminierte, infarktähnliche Myokardnekrosen nach Isoprenalin-Verabreichung berichtet. Sie führten zum Be-

griff der Epinephrin-Myokarditis (26, 27, 87). Angesichts der kardiovaskulären Veränderungen wurde auch hier ein funktionelles Geschehen als Ursache angenommen: Die ß-Stimulation sollte am Herzen zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf führen, der infolge Abfall des systemischen Druckes und kritisch verkürzter Diastolendauer durch eine eher reduzierte Koronarperfusion nicht gewährleistet ist. In vitro Untersuchungen an isolierten Myokardzellen (254, 259) ergaben jedoch, daß die Entstehung von Katecholaminnekrosen nur teilweise durch eine relative Hypoxie erklärbar ist. FLECKENSTEIN (69) konnte dabei den Nachweis erbringen, daß den beschriebenen Störungen des myokardialen Stoffwechsels auf submikroskopischer Ebene eine Calciumüberladung der Herzmuskelzelle zugrunde liegt. Durch "elektromechanische Überkoppelung" kommt es dabei innerhalb kurzer Zeit zu einem Abfall von ATP und Kreatinphosphat. Bereits 3 Stunden nach Verabreichung von adrenergen Substanzen sind Myokardnekrosen morphologisch nachweisbar.

Mit der Bestimmung der myokardspezifischen Isoenzyme der Kreatinkinase (CK-MB) steht seit einiger Zeit eine hochempfindliche Labormethode für die Diagnostik fraglicher kardialer Parenchymnekrosen zur Verfügung (131, 182). In Ausnahmefällen, wie z.B. bei extremer Überdosierung von $ß_2$-Sympathomimetika in suizidaler Absicht wurden auch CK-Erhöhungen beobachtet (42, 216). Bei den von uns untersuchten oralen Tokolysen im therapeutischen Dosisbereich bis 60 mg Fenoterol/Tag oral erreichte die Kreatinkinase bei keiner Patientin und zu keinem Zeitpunkt unter und nach der Behandlung pathologische Werte. Laborchemisch ergab sich somit kein Hinweis auf eine Herzmuskelschädigung (67, 165, 208, 225, 257, 259). Es muß dennoch angenommen werden, daß das von FLECKENSTEIN postulierte pathogenetische Prinzip allgemeine Gültigkeit besitzt und auch bei der Entstehung von Nekrosen nach ß-Sympathomimetika-Applikation unter Umständen wirksam wird. Unwesentlich erscheint dabei, ob die Schädigung metabolisch toxisch oder koronar, durch direkte pharmakologische Stimulation oder durch kompensatorische Funktionssteigerung, verursacht wird (229, 234). Aus den Erfahrungen bei Anwendung von Adrenalin

und unspezifischer ß-Sympathomimetika resultiert unseres Erachtens nach eine einseitige Favorisierung einer kardialen Genese der beobachteten Ödeme. Vorstellbar ist auch eine primär pulmonale Funktionseinschränkung. Nach zunehmender Betonung der $ß_2$-Qualitäten der Tokolytika muß bei weiterhin Herzfrequenz-orientierter Begrenzung des Dosisbereichs mit einer Verlagerung der toxischen Effekte in Gewebe mit vorwiegender Besiedelung mit $ß_2$-Rezeptoren gerechnet werden. Eine vergleichbare Steigerung des ATP-Verbrauchs mit Verarmung von cAMP (68), wie sie nach Isoprenalin am Myokard beschrieben wurde (234), läßt sich bei Anwendung $ß_2$-selektiver Sympathomimetika auch im Lungengewebe nachweisen (227).
Selbst bei Verabreichung niedriger Dosen von ß-adrenergen Substanzen ist eine chronische Gewebsschädigung möglich. Sowohl im Myokard (69) als auch im Lungengewebe (196) werden dabei rezidivierend auftretende disseminierte Nekrosen durch narbiges Bindegewebe ersetzt. Der Vorgang soll zu einer "hypertrophischen Kardiomyopathie" bzw. zu interstitiellen Lungenfibrosen führen.

Es muß angenommen werden, daß nach Beendigung der kontrollierten klinischen Erprobung und Bereitstellung von Fenoterol zur Routineanwendung neue bisher unbekannte Gefährdungsmöglichkeiten durch eine Kombination von $ß_2$-Sympathomimetika mit zusätzlichen geburtshilflichen Maßnahmen entstanden ist.
Für Kortikoide, Endotoxine, Vitamin D und Calcium wird eine Potenzierung der katecholaminen Wirkungen beschrieben.
Katecholamine, wie sie z.B. zur Beschleunigung der fetalen Lungenreife verabreicht werden (151), erhöhen die Empfindlichkeit rezeptorreicher Gewebe gegenüber Katecholaminen (216). Durch ihren sogenannten "permissiven Einfluß" verbessern sie die Signalübertragung am Katecholaminrezeptor. Biochemisch entspricht dem eine Steigerung des ATP-cAMP-Metabolismus einschließlich einer cAMP-Akkumulation im Lungengewebe und Myokard (127, 245). Ursächlich hierfür werden eine Stimulation der membran-

ständigen Adenylzyklase oder eine Phosphodiesterasehemmung diskutiert (246). Andererseits entwickeln Kortikoide und ß-Sympathomimetika antiallergische Fähigkeiten durch Hemmung der Histaminfreisetzung (128, 220). Sie würden dadurch einem primär pulmonal entstandenen, toxischen Lungenödem entgegenwirken.

Bei einem Infekt können die Katecholaminwirkungen durch Endotoxine ebenfalls potenziert werden (270). Darüberhinaus lösen Endotoxine Wehen aus (22), was möglicherweise über eine lokale Freisetzung von Prostaglandinen aus dem Myometrium geschieht. Bei jeder Wehentätigkeit, insbesondere nach Blasensprung oder Cerclage, sollte daher auf erste Anzeichen einer beginnenden Keimbesiedelung des Cavum uteri (Fieber, Leukozyten) geachtet werden (21). Für Pseudomonastoxine wird die Entstehung eines toxischen Lungenödems infolge Permeabilitätssteigerung der Lungengefäße beschrieben (270). Der Mechanismus verläuft vermutlich ebenfalls über ortsständige Prostaglandinfreisetzung.

Einige häufig angewandten Medikamente, wie z.B. Prostaglandinsynthesehemmer, wirken ebenfalls ödemfördernd. Diese Substanzen werden zusätzlich als Tokolytika genutzt (14, 169). Nach ihrer Verabreichung wurden primär pulmonale, eiweißreiche Ödeme beschrieben (34, 37).

Die Entstehung dieser durch Salizylate und Endotoxine provozierbaren Ödeme wird über eine lokale Histaminausschüttung bewirkt. Die Ödeme manifestieren sich in einem unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang zum Beginn der toxischen Einwirkung (221).

Durch Oxytozin und Ergometrin werden häufig nach hochdosierten Tokolysen nicht mehr aufzuhaltende Geburten beschleunigt. Nahezu immer wurde bei postpartalem Lungenödem zur Plazentaausstoßung zuvor Oxytozin und/oder Ergometrin gegeben. Oxytozin wirkt ebenfalls antidiuretisch und kann dadurch eine Übertransfusion verstärken (92, 126). Der vasokonstriktorische Effekt des Secalealkaloids verringert das Gefäßvolumen und steigert dadurch die Kreislaufbelastung.

Wegen der unterschiedlichen Gründe einer erhöhten Ödemgefährdung sollte bei Tokolysetherapie auf eine streng bilanzierte Flüssigkeitszufuhr geachtet werden.

Die Tatsache einer Latenzphase der Komplikationen zum Ende der Katecholamintokolyse, die in mehreren Fällen bestand, macht einen weiteren pathogenetischen Mechanismus denkbar. Auch Beobachtungen an Patienten, bei denen es zur Verschlechterung einer Herzinsuffizienz durch medikamentöse ß-Blockade kam (28), lassen vermuten, daß in Einzelfällen ein insuffizientes Herz den potenten Stimulus einer Katecholamintherapie braucht. Ihr Entzug bei Therapiebeendigung könnte dann zu einem kardiovaskulären Versagen führen (164). In mehreren Kasuistiken mit Verdacht auf durch $ß_2$-Sympathomimetika verursachtes Lungenödem wurde zum Teil eine regelrechte Katecholaminbedürftigkeit der Patienten beschrieben (28, 49). Zeitweise war eine Aufrechterhaltung der Kreislauffunktionen nur durch erneute Verabreichung von adrenergen Substanzen (Dopamin) möglich. ß-Sympathomimetika werden zum Teil routinemäßig zur Therapie der postoperativen Kreislaufinsuffizienz nach Herzoperationen eingesetzt. Auch Fenoterol fand bei Kreislaufversagen nach Myokardinfarkt eine erfolgreiche Anwendung (71).

Wir schließen daraus, daß bei der Suche nach den Ursachen von Tokolysen-induzierten Komplikationen auch Veränderungen nach Beendigung der Therapie von Bedeutung sein können.

Während in den ersten Tagen einer Tokolysetherapie durch Flüssigkeitseinlagerung ein teilweiser Ersatz der Tachykardiekompensation des $ß_2$-gesteuerten Blutdruckabfalls erfolgt und das Myokard dadurch zum Teil entlastet wird, läßt die verstärkte Diurese nach einer Tokolyse eine erneute Belastung des Kreislaufs vermuten. Die Erkenntnis eines Zusammenhangs zwischen "renal excretory function and cardiac output" geht auf STARLING (222) zurück. BORST(32) vermutet hierzu, daß die Diurese durch Steigerung der Herzfunktion ein Mechanismus ist, der unabhängig von "Änderungen der glomerulären Filtration und Schwankungen der NNR-Hormone" verläuft.

Da das ohnehin in der Schwangerschaft vermehrte Blutvolumen sowohl während Katecholamintokolysen als auch nach der Geburt zusätzlich erhöht ist, muß eine vermehrte kardiale Belastung durch einen "circulatory diuresis mechanism" (92) für beide Phasen angenommen werden, für die ersten postpartalen Tage und für die Zeit nach Ende einer Tokolysetherapie. Bei ineffektiven Tokolysen mit nachfolgender Frühgeburt sind beide Situationen zeitidentisch.

Die komplexe Problematik des Anteils der β_2-Sympathomimetika bei der Genese kardiovaskulärer Dekompensationen bei tokolytischen Maßnahmen wurde bei einem von uns beobachteten Todesfall einer 19-jährigen herzgesunden Patientin deutlich (49). Es handelte sich um eine durch Infektion komplizierte vorzeitige Wehentätigkeit. Erst 7 Stunden nach Ende einer dreitägigen Kombinationstherapie mit Fenoterol, Acetylsalicylsäure und Kortikoiden stellten sich erste zögernde Anzeichen eines Lungenödems ein, das schließlich zum Tode führte. Aus dem Verlauf, bei dem keine klinischen Hinweise auf ein Linksherzversagen bestanden, und bei dem sich pathohistologisch keine Zeichen eines kardiotoxischen Effektes nachweisen ließen, ergab sich der dringende Verdacht auf eine primär pulmonale Genese des Ödems. Neben der vorausgegangenen Verabreichung der Medikamente schien die Beendigung der Kortikoid-Fenoterol-Therapie durchaus mit als Ursache einer Verschlechterung des Zustandes der Patientin mit in Betracht zu kommen.

Der Einsatz jedes der hier aufgeführten Medikamente im Rahmen geburtshilflicher Maßnahmen hat seine Berechtigung. Der klinische Nutzen macht einen weiteren Gebrauch unverzichtbar. Da sich jedoch aus den ausgeführten pharmakologischen Qualitäten für jede Substanz auch Hinweise auf eine mögliche Mitbeteiligung bei der Entstehung von Lungenödemen und Herz-Kreislauf-Dekompensationen ergeben und sich die nachteiligen Effekte dabei vermutlich mit der Zahl der Anwendungskombinationen addieren bzw. potenzieren, zwingt jede Kombinationstherapie zu besonderer Aufmerksamkeit.

Dem theoretischen Risiko eines Katecholaminentzuges (51, 164, 169) sollte insbesondere nach Langzeittokolysen durch schrittweise Reduzierung der täglichen Dosis am Ende der Therapiephase Rechnung getragen werden.

5.3. Verbesserungsmöglichkeiten der Tokolysetherapie

Zur Verbesserung des Prinzips der Katecholamintokolyse bieten sich neben den präventiven Überlegungen mehrere bislang theoretische Möglichkeiten an. Sie alle laufen auf eine weitere Betonung des Uteruseffektes der Wehenhemmer gegenüber den unerwünschten systemischen Wirkungen hinaus.

Ein eventueller klinischer Nutzen durch pharmazeutische Bemühungen um eine Verminderung der unmittelbar den kardialen β_1-Rezeptor stimulierenden Restwirkung der β_2-Sympathomimetika erscheint schwer vorstellbar. Angesicht der gegenüber dem Isoprenalin am isolierten Herzen auf $^1/_{2000}$ verminderten β_1-Wirkung des Fenoterols sollte es ohnehin zu keiner relevanten, unmittelbaren Frequenzstimulation mehr kommen.

Eine relative Selektivitätssteigerung läßt sich demgegenüber durch eine Blockade der Ansprechbarkeit des β_1-Rezeptors erreichen. Hierfür bieten sich die erst in neuerer Zeit (173, 186, 253) von der pharmazeutischen Industrie entwickelten β-lytischen Substanzen mit sogenannter Kardioselektivität an (38, 96, 109, 217, 237). Diese therapeutisch bisher ungenutzte Möglichkeit wurde von uns unter der Geburt (55) und in der Zwischenzeit von anderen Autoren auch bei tokolytischer Therapie von Frühgeburtsbestrebungen (240) untersucht. Die Ergebnisse beider Studien zeigen, daß eine symptomatische Verminderung der Tachykardie bei erhaltener β_2-Wirkung grundsätzlich möglich ist. Wie bereits in Tierexperimenten demonstriert werden konnte (217), ließen sich durch Ausnutzung günstiger β_1-/β_2-Relationen einer Kombination von Sympathomimetika und -lytika auch bei Schwangeren die beiden klinisch relevantesten Reaktionen, Uterusrelaxation und Tachykardie, zugunsten der gewünschten Wehenhemmung verschieben.

Nach ersten Kenntnissen der inhibitorischen Wirkung des Adrenalins in Abhängigkeit vom endokrinen Zustand des Uterus hat sich die Nutzung katecholaminer Stoffe zur Wehenhemmung über den Gebrauch des unspezifischen β-Sympathomimetikums Isoprenalin bis zur derzeitigen Anwendung der β_2-spezifischen Tokolytika entwickelt. In dieser Entwicklungsreihe stellt eine Kombination von β_2-stimulierenden und β_1-hemmenden Substanzen eine logische Fortsetzung dar.

Der Sinn jeglicher Bemühungen um eine Minderung der mütterlichen Tachykardie steht und fällt jedoch mit dem Charakter dieses Symptoms. Wenn es sich angesicht der β_2-Selektivität des Fenoterols bei der chronotropen Reaktion nur in vernachlässigbar geringem Maße um eine direkt über β_1-Rezeptoren gesteuerte Wirkung handelt, wird eine Tachykardieminderung durch β_1-Sympatholytika vorwiegend über Ausschaltung dieses Kompensationsmechanismus bewirkt werden. Man muß befürchten, daß dann die zuvor im wesentlichen kompensierte und nur in Ausnahmefällen relevante Blutdrucksenkung zu vermehrter klinischer Bedeutung gelangt. Tatsächlich haben Untersuchungen ergeben, daß funktionell bedingte Frequenzsteigerungen wie z.B. die Belastungstachykardie während Ergometrie durch β-Blockade gleichermaßen reduziert werden (28, 79, 114, 232, 233). Auch läßt sich eine erhöhte Orthostase-Labilität der Patientinnen feststellen. Im Tierexperiment (112, 113) sowie vereinzelt auch bei menschlichen Feten unter der Geburt (184, 187) zeigte sich nach Verabreichung von β-Blockern eine Unterdrückung von wehenbedingten Akzellerationen der fetalen Herzfrequenz. Die typische kompensatorische Antwort des Feten auf die Uteruskontraktion blieb dann aus.
Diese Beobachtungen sprechen dafür, daß der Verminderung der Fenoterolbedingten Tachykardie durch zusätzliche β_1-Blockade eine Lähmung jeglicher Frequenzregulation des Herzens bei Mutter und Kind zugrunde liegt. Der vordergründig positive Effekt einer Reduktion dieser lästigen Nebenwirkung wird dann durch den Verlust eines im Bedarfsfall für Mutter und Kind dringend notwendigen Kompensationsmechanismus erkauft. Der Weg, durch

eine kardioselektive ß-Blockade eine Steigerung der Herzarbeit bei erhaltener Tokolyse zu unterbinden, wird deshalb nur für besondere klinische Situationen diskutabel sein.

Die Möglichkeit einer nahezu kompletten ß-Blockade weist unspezifische Blocker wie das Propranolol als wirkungsvolles Antidot zur Katecholamintokolyse aus. Ein klinischer Nutzen der Anwendung unspezifischer Blocker im Zusammenhang mit Tokolysen wird wegen der Antagonisierung aller ß-mimetischen Effekte nur in seltenen mütterlichen Notfallsituationen, wie z.B. einer postpartalen Atonie nach Tokolyse, von Interesse sein. Als Erklärung für den lediglich im Verlauf der einminütigen Infusion zu beobachtenden geringen Blutdruckabfall und Herzfrequenzanstieg muß angenommen werden, daß hohe intravasale Konzentrationen des ß-Mimetikums während der ersten Kreislaufpassage vor Difusion in den extravasalen Bereich kurzzeitig die kompetitive Blockade am vasculären ß-Rezeptor überwogen haben.
Aus der zunehmenden Anwendung von ß-Sympatholytika bei der Hochdrucktherapie, einschließlich der schwangerschaftsbedingten Hypertonie (10, 158, 184) sowie dem weitverbreiteten Einsatz von ß-Sympathomimetika in der Geburtshilfe ergeben sich zunehmend Situationen von gleichzeitiger bzw. aufeinanderfolgender Verabreichung ß-Rezeptoren-blockierender und -stimulierender Substanzen. Unsere Ergebnisse machen verständlich, daß derart behandelte Patienten eine verminderte Ansprechbarkeit für den tokolytischen Effekt der ß-Sympathomimetika zeigen. Bei Frühgeburtsbestrebungen läßt sich bei ihnen daher auch nur schwer eine Wehenhemmung erzielen.

Eine weitere Möglichkeit der Verminderung des kardialen Risikos durch ß-Sympathomimetika wird im klinischen Routinebereich bereits durch die gleichzeitige Verabreichung von Calciumantagonisten genutzt. Calciumantagonisten hemmen den Katecholamin-induzierten Calciumeinstrom in die Zelle (211). Über diese ausschließlich Membran-wirksame Komponente

(im Gegensatz zur zusätzlichen intrazellulären Wirkung der ß-Sympathomimetika (136)) vermindern sie den ATP-Abbau, reduzieren den gewebstoxischen Effekt und beugen der Entstehung von Myokardnekrosen vor. Die Wehentätigkeit und die Herzfrequenz werden durch Calciumantagonisten nicht beeinflußt (81, 101).
Während sich im Experiment der Membran-stabilisierende Faktor von Calciumantagonisten und ß-Blockern bei der Verhütung von Myokardnekrosen als wirksam erwiesen hat, wird bei der bisherigen therapeutischen Anwendung von Calciumantagonisten ein klinischer Nutzen angezweifelt (104, 127, 228). Ein medikamentöser Schutz durch beide Substanzen wird in der Tat nur dann von praktischer Bedeutung sein, wenn eine funktionelle Belastung des Herzens und eine in vitro nachgewiesene toxische Myokardschädigung bei Langzeittokolysen tatsächlich klinisch relevant sind.

Der wesentlich erfolgversprechendere Weg der Reduzierung unerwünschter Nebenwirkungen bei Fenoterol-Medikation, insbesondere der Herzbelastung, müßte über eine Dissoziation einzelner $ß_2$-Wirkungen, insbesondere der Uterusrelaxation und der Vasodilatation, führen. Das derzeitige Rezeptormodell (176), welches aufgrund der konstanten Relation unterschiedlicher ($ß_2$-) Effekte den $ß_2$-Rezeptor als einheitliches Oberträgersubstrat definiert, macht jedoch eine bevorzugte Stimulation von uterinen $ß_2$-Rezeptoren bei systemischer Applikation pharmakologisch nicht vorstellbar.

Hier bietet sich als bisher nicht beachtete Möglichkeit die unmittelbar intrauterine Applikation von $ß_2$-Sympathomimetika an. Derartige lokale Anwendungen eines Medikamentes werden häufig in solchen Situationen bevorzugt, in denen ein örtlich begrenztes Geschehen beeinflußt werden soll. Neben ökonomischen Gesichtspunkten wird dieses Therapieprinzip insbesondere dann angestrebt, wenn der Dosisbereich einer Substanz durch ungünstige Nebenwirkungen eingeengt ist. Gegenüber einer Aufnahme über systemische Wege (intravenös, intestinale Resorption) gelingt es bei zielnaher Applikation häufig, die Relation der pharmakologischen Einzeleffekte zugunsten der beabsichtigten Wirkung zu verschieben.

Hinsichtlich einer uterinen Verabreichung katecholaminer Tokolytika stellte sich die Frage,

- ob das Myometrium Substanzen oberflächlich resorbiert und sich dabei pharmakologisch reproduzierbare Reaktionen zeigen, die für eine direkte lokale Wirkung sprechen, und
- ob insbesondere ß-Mimetika von Gewebsoberflächen resorbiert werden und dabei örtlich begrenzte bzw. bevorzugte Effekte auslösen.

Eine Antwort findet sich in den Erfahrungen bei Anwendung von Prostaglandinen zur Weheninduktion. Hier zeigt sich das Myometrium einer extra- und intraamnialen Applikation zugänglich, was gegenüber intravenöser Applikation zu einer Verbesserung der Ergebnisse mit Verminderung der notwendigen Dosen von Prostaglandinen und einer erheblich geringeren Rate von Nebenwirkungen führte (94, 135, 206). Was das zweite Problem anbelangt, so werden ß-Sympathomimetika mit Erfolg als Aerosole zur Bronchospasmolyse verabreicht. Gegenüber der unerwünschten kardialen Stimulation, die bei intravenöser Applikation zwangsläufig auftritt, ist bei Inhalation die beabsichtigte Wirkung eindrucksvoll besteigert (63).

Beide bereits bekannten Gegebenheiten haben uns ermutigt, den extraamnialen Weg bei erhaltener Fruchtblase auch für eine Verabreichung von Tokolytika zu versuchen. Erste Erfahrungen ergaben deutliche Hinweise für ein Ansprechen des Myometriums. In diesen Fällen kam es zu einer Minderung der Uterusaktivität ohne wesentliche systemische Reaktionen.

Obwohl diese ersten Ergebnisse noch als vorläufig zu bewerten sind, lassen sie eine wirkungsvolle Verbesserung der medikamentösen Wehenhemmung vermuten. Neben der extraamnialen Verabreichung von $ß_2$-Sympathomimetika sollten auch die Möglichkeiten einer lokalen Anwendung alternativer Uterusrelaxantien wie z.B. der Calciumantagonisten, der Spasmolytika und der Prostaglandinsynthesehemmer untersucht werden. Falls sich die klinische Wirksamkeit dieser Methode in weiteren Untersuchungen mit verbesser-

ten Techniken bestätigen läßt, würde das eine erhebliche Verbesserung der medikamentösen Tokolyse bedeuten. Abgesehen von einer Effektivitätssteigerung, insbesondere bei derzeit therapeutisch aussichtslosen Fällen von fortgeschrittenen Frühgeburtsbestrebungen zeichnet sich hier eine Möglichkeit ab, die Gefahren schwerer mütterlicher Kreislaufkomplikationen aufgrund wehenhemmender Maßnahmen zu vermindern.

6. KRITIK DER METHODE

Eine kritische Diskussion der Methode ist insbesondere bei zwei Gesichtspunkten notwendig:

- der Tatsache, daß die Untersuchungen zur Relation der einzelnen adrenergen Rezeptorwirkungen in so unterschiedlichen Situationen wie der Prostaglandin-Wehentätigkeit in der Frühschwangerschaft, während Frühgeburtsbestrebungen im letzten Trimenon und unter der Geburt am Termin durchgeführt wurden und
- dem Nachteil mangelhafter steady state-Bedingungen während der Beobachtungsphasen.

Tokolysen unter der Geburt bei Anzeichen einer fetalen Azidose haben häufig die Konsequenz einer operativen Entbindung und bedeuten für Mutter und Kind eine Notfallsituation mit einem erhöhten Risiko. Angesicht der Unvorhersehbarkeit von Komplikationen sind wissenschaftliche Untersuchungen bei klinisch induzierten Tokolysen im Kreißsaal nur bedingt möglich. Eine Tokolyse Prostaglandin-induzierter Wehen in der Frühschwangerschaft ist demgegenüber nur in Ausnahmefällen wie der drohenden Uterusruptur von klinischer Relevanz (33, 39, 57, 76, 174, 183, 255), läßt sich jedoch mit einer Tokolyse unter der Geburt hinsichtlich der kardiovaskulären Wirkungen vergleichen. Daß die Myometrium- und Kreislaufveränderungen einer kurzzeitigen hochdosierten Tokolyse während Prostaglandin-induzierter Wehentätigkeit untersucht wurden, lag darüberhinaus in den folgenden Tatsachen begründet:

- In der Anfangsphase der Klinikanwendung der Prostaglandine (1972 - 1975) unterlagen alle damit behandelten Patientinnen wegen der noch nicht überschaubaren Gefahren einer intensiven Überwachung (86, 126, 129). Die klinische Notwendigkeit einer kontinuierlichen Registrierung des intrauterinen Druckes und der mütterlichen Herz-Kreislauf-Verhältnisse, zum Teil mit Hilfe invasiver Methoden, ermöglichte dabei gleichzeitig die Beantwortung wissenschaftlicher Fragestellungen.

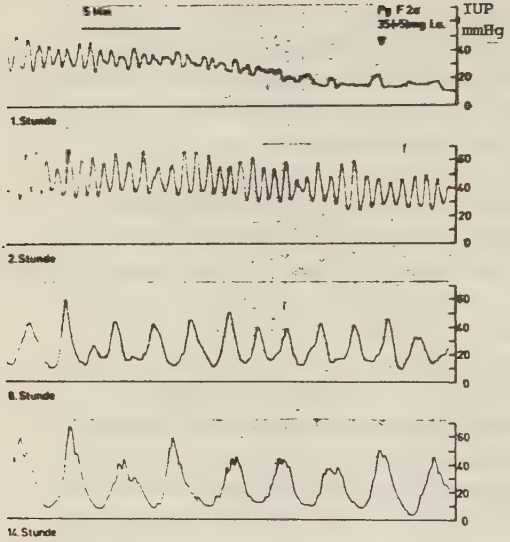
- Zum Zeitpunkt des Beginns der Untersuchungen (1974) war die Möglichkeit einer tokolytischen Beeinflussung Prostaglandin-induzierter Wehen in der Frühschwangerschaft nicht bekannt (85). Für den Notfall einer wehenbedingten Komplikation stand somit kein bekanntes Antidot zur Verfügung.
- Bei den Interruptiones erübrigte sich eine Aufklärung über eine mögliche Gefährdung des Feten, sodaß das Einverständnis der Patientinnen für die Ermittlung der Dosis-Wirkungsbeziehungen bei Verabreichung der adrenergen Medikamente eingeholt werden konnte.

Die Veränderungen während oraler Therapie wurden bei medizinisch indizierten Tokolysen von Frühgeburtsbestrebungen beobachtet. Hier sollten eventuelle Adaptationsphänomene bei Langzeitverabreichung von Fenoterol zur Darstellung kommen. Es mußte dabei der Situation der Patientin Rechnung getragen und auf die klinischen Oberwachungsmethoden (RIVA ROCCI, Pulsuhr, externes Cardiotokogramm) zurückgegriffen werden. Invasive Registriermethoden (97) (z.B. intaarterielle Blutdruckmessung) sowie eine Langzeitverabreichug von Fenoterol ausschließlich zu Untersuchungszwecken sind wegen einer möglichen Gefährdung der Patientin nicht vertretbar.

Die Reihenfolge der Medikamentenverabreichung bei den Untersuchungen in der Frühschwangerschaft, Wirkung einer ß-Blockade auf eine nachfolgende Sympathomimetika-Verabreichung, entsprach der von uns zufällig gemachten klinischen Beobachtung, daß Patienten unter antihypertensiver Therapie mit ß-Blocker atypisch auf ß-Sympathomimetika reagieren. Derart behandelte Patientinnen zeigen eine verminderte Ansprechbarkeit für Fenoterol. Bei Frühgeburtsbestrebungen läßt sich bei ihnen nur erschwert eine Wehenhemmung erreichen.
Unter der Geburt erforderte die kombinierte Verabreichung von Sympathomimetika und Sympatholytika eine Änderung der Versuchsanordnung. Wegen der theoretisch vorstellbaren Aktivierung der Uterusaktivität durch ß-

Blocker (17, 18, 160, 249) wurde im Hinblick auf den Feten die Reihenfolge der beiden Rezeptor-wirksamen Medikamente gewechselt. Während kontinuierlicher Oberwachung von Mutter und Kind im Kreißsaal war unter dem Schutz des erprobten Antidots Fenoterol kein Risiko einer Wehenstimulation durch zusätzliche ß-Blockade zu erwarten.

Hinsichtlich eines steady state-Verhaltens der zu messenden Parameter mußte berücksichtigt werden, daß Wehentätigkeiten unter der Geburt häufig ihre Charakteristik ändern (250). Während fortschreitender Uterusaktivität erfordern dabei gleiche Tokolyseeffekte steigende Dosen von wehenhemmenden Substanzen (269).
Eine Prostaglandin-induzierte Wehentätigkeit in der Frühschwangerschaft zeichnet sich gleichfalls durch eine charakteristische Dynamik aus (Abb. 26) (84, 212, 258). Ausgehend von Ruhewerten von etwa 5-10 mm Hg kommt es dabei nach intraamnialer Prostaglandin-Applikation innerhalb von wenigen Minuten zu einem Tonusanstieg um ca. 20 mm Hg, Dieser Druck hält etwa 10 Minuten an und geht dann in hochfrequente Oszillationen mit einer ursprünglich sehr geringen, sich laufend steigernden Amplitude über. Parallel dazu nimmt der anfänglich angestiegene Ruhetonus langsam ab. Im Verlauf der folgenden Stunden zeigt sich dann eine ständige Zunahme der Druckamplituden der einzelnen Wehen bei gleichzeitiger Frequenzminderung sowie eine zunehmende Koordination der Wehenabläufe. Die mittlere Uterusaktivität, in Montevideo-Einheiten gemessen, ändert sich hierbei in den ersten Stunden nur uncharakteristisch. Während der gesamten, häufig 10-15 Stunden übersteigenden Eröffnungsphase der Zervix bleibt die Frequenz der Wehentätigkeit mit 6-7 Kontraktionen pro 7 Minuten, verglichen mit einer Frequenz von 3-4 Wehen pro 10 Minuten in der Eröffnungsphase am Termin (91), auffällig hoch. Während der Austreibungsphase kommt es zu einem weiteren Anstieg der Wehenamplitude.
Eine ähnliche Wehendynamik wie nach einmaliger intraamnialer Prostaglandin-Applikation fand sich auch bei kontinuierlicher extraamnialer Verabreichung (Abb. 26). Auch hier war der initiale Tetanus des Myometriums



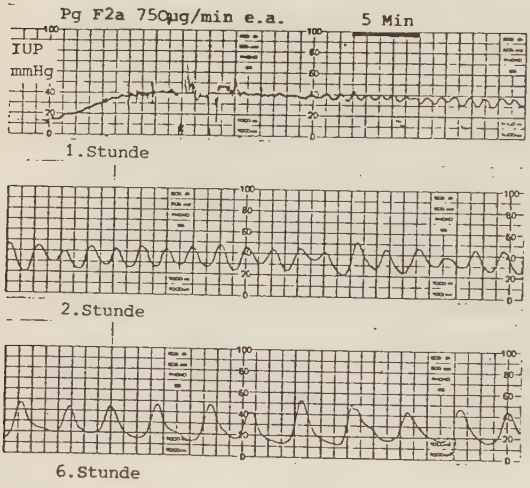


Abbildung 26:

Dynamik der Wehentätigkeit bei Prostaglandinverabreichung im II. Trimenon. 40 mg F2a intraamnial (oben, v.r.n.l.), 750 µg/std. F2a extraamnial (unten, v.l.n.r.).

auffällig. Bei diskontinuierlicher extraamnialer Applikation werden demgegenüber Änderungen der Wehentätigkeit in unmittelbarer Folge der Einzeldosierungen beschrieben.
Vergleichbare Untersuchungen anderer Autoren über die Hemmbarkeit von Prostaglandin-induzierten Wehen wurden gleichfalls in der Phase beginnend 2-4 Stunden nach Prostaglandin-Injektion durchgeführt (8). Hier lassen sich jedoch für die gemessenen Wehencharakteristika keine steady state-Bedingungen nachweisen, was bei quantitativer Beurteilung der Tokolyseeffekte einen relativen Vergleich des intrauterinen Druckverlaufs nur unmittelbar vor und nach jeder Einzeldosis erlaubte.

Abgesehen von der Wehendynamik im Gesamtverlauf einer Geburt oder einer Prostaglandin-Einleitung sind auch die Herz-Kreislauf-Parameter von Mutter und Foet während Wehentätigkeit keine stabilen Größen (31, 72). Auch bei pharmakologisch unbeeinflußten Geburten findet sich eine Rhythmik des kardiovaskulären Systems in Abhängigkeit von der Uterusaktivität und ihren unmittelbaren Folgen, wie z.B. Schmerzreaktionen und Schwankungen des Blutvolumens. Das Phänomen wird in Abbildung 27 deutlich.

Bei keinem der dargestellten Parameter ist ein Verhalten im sogenannten steady state zu messen. Alle eventuellen Folgen einer pharmakologischen Beeinflussung können in einem solchen Fall nur in zeitlicher Zuordnung zu einem bestimmten Kontraktionszustand des Uterus verglichen werden. Wir haben aus diesem Grund bei der Auswertung der Befunde die Herz-Kreislauf-Verhältnisse in den Wehenpausen der Kontrollphase als repräsentativ gewertet und die dabei beobachteten respiratorischen Schwankungen gemittelt.

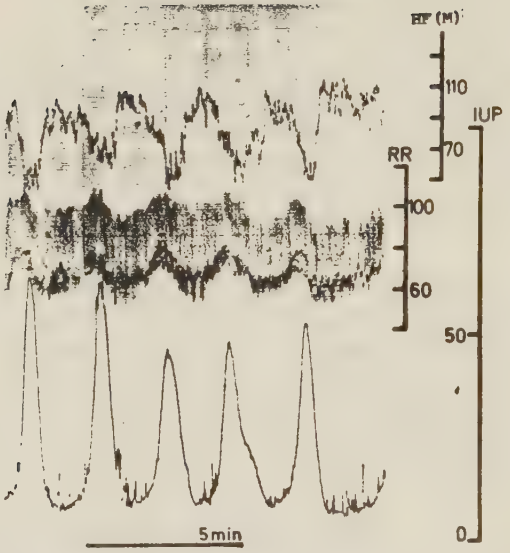


Abbildung 27: Wehensynchrone Änderung von Blutdruck und Herzfrequenz während pharmakologisch unbeeinflußter Wehentätigkeit am Termin. HF(M) (oben), RR (Mitte), IUP (unten).

Die mütterliche Herzfrequenz (HF(M)) zeigte unter der Geburt wehensynchrone Schwankungen. Bei Ausschaltung des Wehenschmerzes durch Periduralanaesthesie kam es bei jeder Uteruskontraktion zu einem Absinken der HF(M) um ca. 20 Schläge/min. (Abb. 28 oben). Bei diesen wehensynchronen Dezelerationen (2) während Periduralanaesthesie handelt es sich wahrscheinlich um eine kardiale Reaktion auf das während der Wehe erhöhte zentrale Blutvolumen.

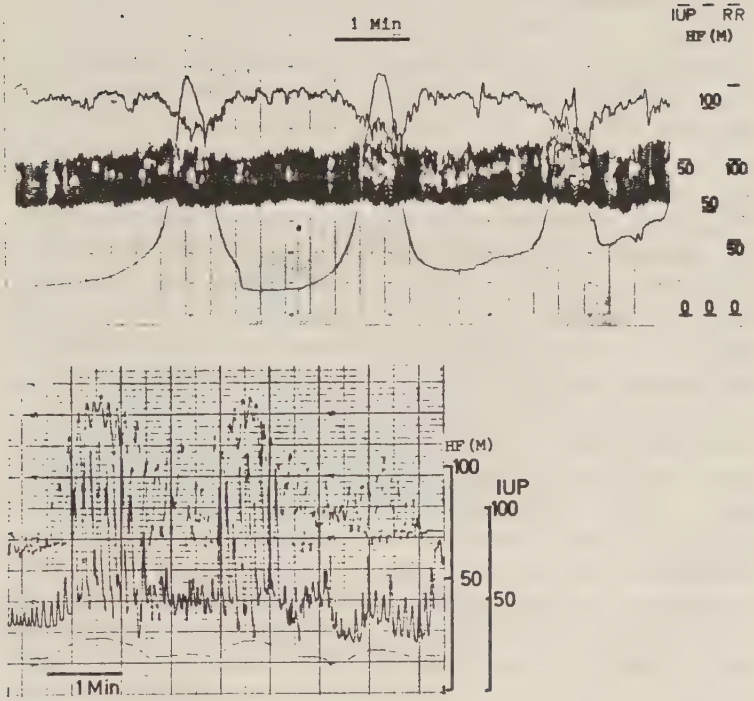


Abbildung 28: Änderung der Herzfrequenz während der Wehe. Bei Periduralanaesthesie wehensynchrone Dezellerationen (oben), bei schmerzhaften Wehen (unten) Akzellerationen und verstärkte Atmung, jeweils HF(M) (oben), IUP (unten), RR (Mitte).

Bei schmerzhafter Wehentätigkeit kommt es demgegenüber zu einer Frequenzerhöhung während der Kontraktion (Abb. 28 unten) (262). Die Ursache für diese kurzzeitige Tachykardiereaktion liegt wahrscheinlich in einer

schmerzbedingten Sympathikuserhöhung während der Wehe. Dafür spricht auch die gleichzeitige Hyperventilation, die sich in atemsynchronen intrauterinen Druckspitzen sowie in einer wehensynchronen Zunahme des transkutan meßbaren pO_2 dokumentieren läßt.

Bei Prostaglandin-induzierter Wehentätigkeit in der Frühschwangerschaft, in deren Verlauf der Wehenschmerz durch kontinuierliche Peridural-anaesthesie unterdrückt ist, sind demgegenüber keinerlei kontraktions-synchrone Frequenzänderungen der HF(M) festzustellen (Abb. 8). Offensichtlich kommen hier weder relevante Schwankungen des Sympathikustonus zur Geltung, noch scheint das in diesem Schwangerschaftsstadium vergleichsweise geringe Blutvolumen des Myometriums während der Wehe eine wesentliche Erhöhung des zirkulierenden Blutvolumens zu bewirken.

Zusätzlich zu den wehensynchronen Schwankungen der HF(M) zeigte sich eine Arhythmie von bis zu 20 Schlägen. Es handelte sich hierbei um die sogenannte respiratorische Arhythmie (16). Sie ist physiologisch und wurde sowohl bei Wehentätigkeit in der Frühschwangerschaft (Abb. 8) als auch am Termin (Abb. 28) beobachtet. Bei Fenoterol-induzierter Tachykardie fehlte dieses Arhythmiephänomen (Abb. 33).
Die Amplitude dieser Arhythmie ist während Kontraktionen in der Frühschwangerschaft gleichbleibend (Abb. 8). Demgegenüber steigt sie während Wehentätigkeit am Termin in Abhängigkeit vom intrauterinen Druck an. Dieses Phänomen der druckparallelen Zunahme der respiratorischen Arhythmie fand sich sowohl bei wehensynchronen Dezellerationen als auch bei Akzellerationen der mütterlichen Herzfrequenz (Abb. 29).

Sowohl während Kontraktionen in der Frühschwangerschaft als auch bei Wehentätigkeit am Termin fanden sich atemsynchrone Schwankungen von systolischem und diastolischem Blutdruck (Abb. 30 und Abb. 8). Sie gelten ebenfalls als physiologisch und haben die gleiche Ursache wie die respiratorische Arhythmie.

Bei Wehentätigkeit am Termin besteht eine Abhängigkeit zwischen Blutdruck und intrauterinem Druck (147). Bei einem im wesentlichen unveränderten diastolischen Wert ließen sich regelmäßige Anstiege des systolischen Druckes während der Wehe feststellen. Es kam dadurch zu einer vorübergehenden Vergrößerung der Blutdruckamplitude (Abb. 28 oben und Abb.31).

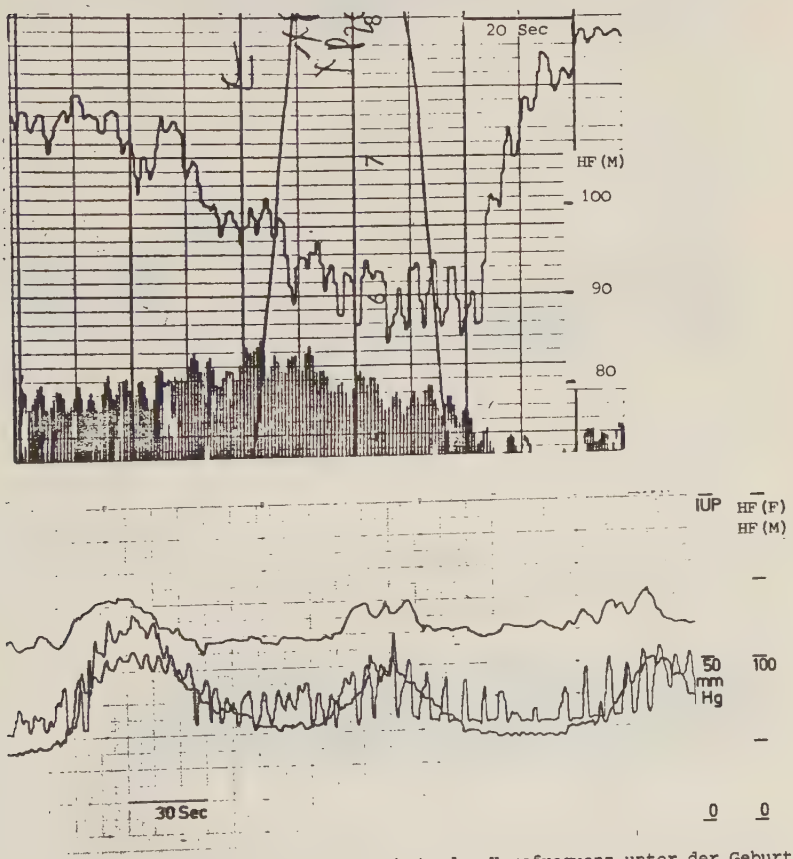


Abbildung 29: Respiratorische Arhythmie der Herzfrequenz unter der Geburt. Anstieg der Arhythmieamplitude bei Frequenzdezelleration (oben), (Ausschnitt aus Abb. 28, oben) und bei Frequenzakzelleration (unten), (Ausschnitt aus Abb. 28, unten, zusätzlich HF(F)).

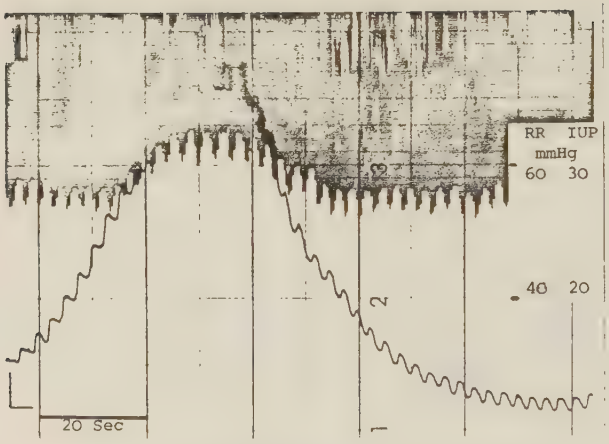


Abbildung 30: Anstieg des diastolischen Blutdruckes und respiratorische Schwankungen von Blutdruck und intrauterinem Druck während subtotaler Wehenhemmung unter der Geburt mit 5 µg/min. Fenoterol (Ausschnitt aus Abb. 32), RR (oben), IUP (unten).

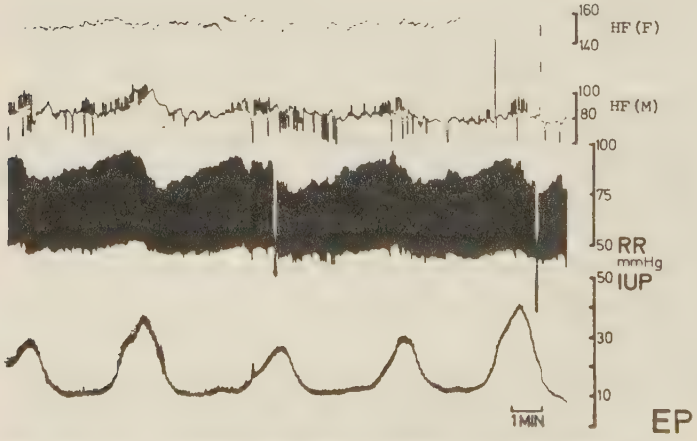


Abbildung 31: Änderung des systolischen Blutdruckes während Wehen in der Eröffnungsphase (EP), v.r.n.l., HF(F) und HF(M) (oben), RR (Mitte), IUP (unten).

Diese Druckänderung war unabhängig vom Verhalten der mütterlichen Herzfrequenz. Ein systolischer Druckanstieg war sowohl in Fällen von wehensynchroner Bradykardie (Abb. 28 oben) als auch von Tachykardie (Abb. 32) zu erkennen.

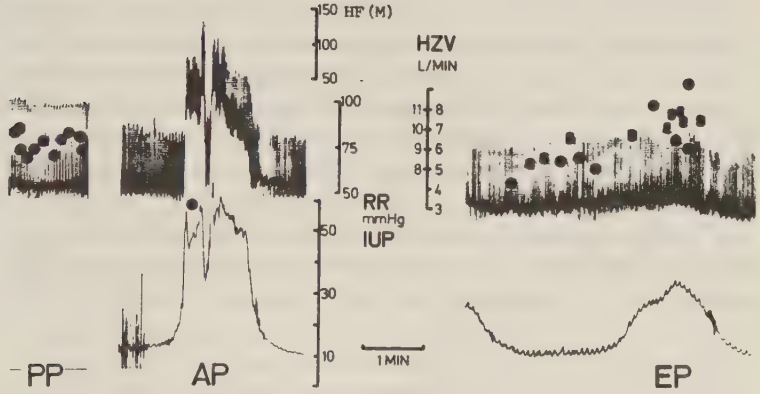


Abbildung 32: Änderung des Herzzeitvolumens während Wehentätigkeit in der Eröffnungsphase (EP), der Austreibungsphase (AP) und nach der Geburt (PP), v.r.n.l., die HZV wurden an zwei Patientinnen mit unterschiedlichem mittleren HZV gemessen (linke HZV-Skala = ●, rechte Skala = ■) und in Relation zum jeweiligen Wehenabschnitt gesetzt. HF(M) (oben), RR und HZV (Mitte), IUP (unten).

Häufig stiegen der systolische und der diastolische Druck während einer Wehe an. Als Ursache für das Ansteigen beider Drucke wird das vermehrte Volumenangebot an das Herz während der Kontraktion des Uterus genannt (93, 130, 214, 243, 262). Auf diese Weise wird eine Steigerung des Herz-

zeitvolumens (HZV) ermöglicht (247). Nach GÜLDNER (75) soll es im Verlauf von Eröffnungswehen am Termin zu einer Erhöhung des zentralen Blutvolumens um ca. 300 ml kommen. Entsprechend dem sehr viel kleineren Gesamtvolumen des Uterus in der Frühschwangerschaft ist bei den Prostaglandin-induzierten Wehentätigkeiten im II. Trimenon nur mit geringen Verschiebungen von zentralem und utero-plazentarem Blutvolumen zu rechnen. Wehensynchrone Blutdruckschwankungen, wie man sie am Termin beobachtet, sind dabei nicht erkennbar (Abb. 8).

Auch wir hatten in zwei Fällen Gelegenheit, die Herzzeitvolumina während Wehentätigkeit am Termin zu bestimmen (Abb. 32). Wir konnten die Ergebnisse bestätigen und fanden im Mittel niedrigere HZV während der Wehenpause als zum Zeitpunkt von Wehengipfel und postmaximaler Phase. Im Verlauf der Preßwehen war das HZV demgegenüber maximal erniedrigt. Die postpartal gemessenen Werte entsprachen in etwa denen der Wehenpause.

Bei niedrigdosierter Tokolyse am Termin mit einer zum Teil erhaltenen Wehentätigkeit fanden sich wehensynchrone Anstiege vorwiegend des diastolischen Blutdruckes (Abb. 33).

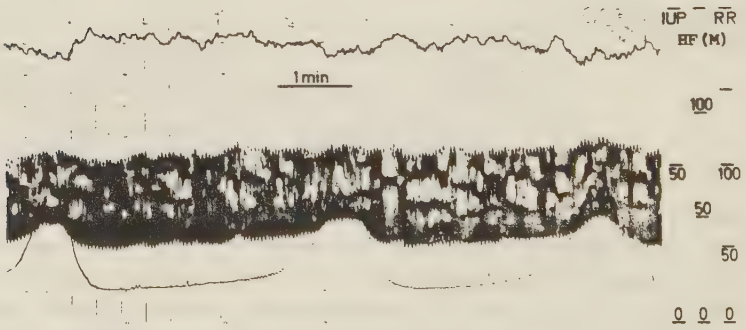


Abbildung 33: Wehensynchroner Anstieg des diastolischen Blutdruckes und Tachykardie während subtotaler Wehenhemmung unter der Geburt mit 5 µg/min. Fenoterol (Fortsetzung der Registrierung von Abb. 28 oben = vor Tokolyse), v.r.n.l., HF(M) (oben), RR (Mitte), IUP (unten).

Die Herzfrequenz und der systolische Blutdruck waren hier nahezu gleichbleibend. Als wahrscheinliche Ursache dieser veränderten Reaktion auf die Erhöhung des zentralen Blutvolumens während der Wehe muß die pharmakologische Ausschaltung der beiden Regulationsprinzipien Herzfrequenz und Gefäßwiderstand durch die Tokolytika angenommen werden. Auch dieses Phänomen ließ sich bei Wehen in der Frühschwangerschaft während Tokolyse nicht erkennen (Abb. 8).

Die in diesem Kapitel beschriebenen physiologischen Phänomene entstammen Einzelbeispielen. Sie wurden jedoch mehrfach beobachtet und erschienen uns charakteristisch für die dargestellten Situationen. Daß sie nicht systematisch untersucht wurden, lag im wesentlichen daran, daß die dafür notwendigen Meß- und Registrierverfahren (HZV-Bestimmung, intravasale arterielle Blutdruckregistrierung, transcutane pO_2-Messung, Tonbandregistrierung) wegen ihrer Invasivität nur bei besonderen klinischen Indikationen zu vertreten sind, andererseits aber auch der technische Aufwand nicht bei allen untersuchten Fällen zur Verfügung stand.
Die Beobachtungen waren nicht das eigentliche Untersuchungsobjekt dieser Arbeit, wurden aber bei den methodischen Überlegungen zur Datenauswertung berücksichtigt. Darüberhinaus wurden sie vorgestellt, da in ihnen eine Fülle von Anregungen für eine weitere physiologische Forschung auf dem Gebiet der Herz-Kreislauf-Veränderungen in der Schwangerschaft liegt.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Die inhibitorische Wirkung der β_2-Sympathomimetika auf die Uterusmuskulatur wird in der Geburtshilfe zur Wehenhemmung genutzt. Die wesentlichen Indikationen sind dabei die Frühgeburtsgefährdung bei vorzeitiger Wehentätigkeit und die fetale Azidose unter der Geburt bei wehenbedingter Einschränkung der Plazentafunktion. Beide Störungen stellen die Hauptursache der perinatalen kindlichen Morbidität und Mortalität dar.
β_2-Sympathomimetika sind in beiden Situationen pharmakologisch und klinisch effektiv. Durch ihren zunehmenden Einsatz haben sich die Oberlebenschancen peripartal gefährdeter Kindern in den letzten Jahren wesentlich verbessert.

Wegen der ubiquitären Verteilung von ß-Rezeptoren im Organismus kommt es bei systemischer Verabreichung der Substanzen neben dem erwünschten Uteruseffekt zu einer Vielzahl zusätzlicher Wirkungen. Unter ihnen sind die mit großer Regelmäßigkeit zu verzeichnenden kardiovaskulären Effekte am klinisch auffälligsten. Sie wurden über lange Zeit als unvermeidbare Belästigung ohne wesentliche Gefahr für die Schwangere angesehen. In den letzten Jahren häufen sich jedoch Berichte über gravierende Komplikationen mit pulmonaler und kardiovaskulärer Symptomatik, einschließlich Todesfällen, in zeitlichem Zusammenhang mit tokolytischen Maßnahmen. Sie haben den Verdacht einer schweren mütterlichen Gefährdung bei Anwendung von ß-Sympathomimetika zur Wehenhemmung geweckt. Als komplexe Ursache der Komplikationen muß vor dem Hintergrund der ohnehin eingeschränkten Toleranz des pulmonalen und kardiovaskulären Systems während der Gravidität eine Potenzierung schädigender Wirkungen katecholaminer Wehenhemmer durch eine je nach Situation unterschiedliche Kombination medikamentöser Maßnahmen angenommen werden.

In gezielten Untersuchungen wurde das Wirkungsspektrum bei unterschiedlich dosierter Verabreichung von β_2-Sympathomimetika in der Schwangerschaft untersucht. Als β_2-Sympathomimetikum wurde Fenoterol gewählt, das

in der Bundesrepublik am häufigsten angewandte Tokolytikum. Die Dosierungen entsprachen dem therapeutisch üblichen Bereich. Die Untersuchungen wurden vorwiegend während Prostaglandin-induzierter Wehentätigkeit im zweiten Trimenon (Interruptiones) durchgeführt. Die Situation ist hinsichtlich der mütterlichen Herz-Kreislauf-Veränderungen den Verhältnissen bei Tokolysen von Frühgeburtsbestrebungen oder von Wehen unter der Geburt vergleichbar. Entsprechend der klinischen Praxis bei den oben angeführten Indikationen wurde die Dosisabhängigkeit der Reaktionen bei intravenöser Infusion mit mittleren Pharmakakonzentrationen den Auswirkungen hochdosierter Bolusinjektionen und oraler Langzeittherapie gegenübergestellt.

Die Ergebnisse zeigten ein dosisabhängiges Verhalten der untersuchten Parameter Uterusaktivität, Blutdruck und Herzfrequenz.
Die β_2-Rezeptorstimulation am Uterus wurde durch eine kurzzeitige Abschwächung der Wehentätigkeit deutlich. Es kam dabei zu einer Verminderung der Wehenamplituden, einer Frequenzabnahme und einem Abfall des Ruhetonus in den Wehenpausen. Die Veränderungen betrugen bei den Höchstdosen (6 µg/min. Infusion bzw. 50 µg Einmaldosis) ca. 50 % der Ausgangssituation. Nach Infusionsende kam es jeweils zu einer umgehenden Normalisierung.

Am Kreislauf imponierte als unmittelbarer β_2-Effekt ein Abfall des diastolischen Blutdruckes. Er war Folge der peripheren Vasodilatation und betrug bis zu 40 %. Durch einen Anstieg des Herzzeitvolumens, welcher sich vorwiegend in einer Frequenzerhöhung bis auf 160 % äußerte, wurde der systolische Blutdruck bei niedrigen und mittleren Fenoterol-Dosen nahezu unverändert gehalten. Bei Dosierungen über 15 µg überwog die Vasodilatation vorübergehend, was zu einem kurzzeitigen Abfall auch des systolischen Blutdrucks mit Verkleinerung der Blutdruckamplitude führte.
Parallel zu der etwas verzögert angestiegenen Herzfrequenz kam es zu einer Teilrestitution der hypotonen Blutdruckreaktion nach ca. 10 Minuten.
Insbesondere für die ersten Tage einer Katecholamintokolyse wird eine

erhebliche Flüssigkeitsretention beschrieben. Hierbei erhöht sich das intravasale Volumen im Sinne einer isotonen Hyperhydration. Entsprechend normalisierte sich die Herzfrequenz. Der positiv chronotrope Effekt war auch bei gleichbleibender Dosierung nach einigen Tagen kaum noch nachweisbar.
Wir haben diese Folge von Veränderungen, Hypotonie - Anstieg der Herzfrequenz mit Normalisierung des Blutdrucks - Flüssigkeitsretention mit Normalisierung der Herzfrequenz, als Ausdruck zweier zeitlich gestaffelter Kompensationsmechanismen interpretiert, wobei der über β_2-Rezeptoren unmittelbar ausgelöste Hypotonieeffekt nacheinander durch HZV-Steigerung und Flüssigkeitsretention kompensiert wird.

Die nachteiligen Folgen einer tokolytischen Verabreichung von β_2-Sympathomimetika sind von der Dosis und Dauer der Therapie abhängig. So kommt es im üblichen Dosisbereich ausnahmslos zu belästigenden Nebenwirkungen, die die körperliche und psychische Belastungsfähigkeit der Schwangeren stark einschränken. Hochdosierte Verabreichungen beinhalten wegen ihrer funktionell wirksamen Kreislaufeffekte eine unmittelbare Gefahr für Mutter und Kind. Hier werden Kreislaufdekompensationen der Patienten beschrieben, als deren wahrscheinliche Folge auch ein Erliegen der Plazentaperfusion anzunehmen ist. Bei längerer Therapie müssen die Herz-Kreislauf-Belastungen als ursächlich für die klinisch beobachteten schweren Komplikationen angesehen werden. Hier spielt vermutlich eine funktionelle Überforderung des Myokards eine wesentliche Rolle. Sie ist zum Teil unmittelbar pharmakologisch bewirkt, zum Teil kompensatorisch durch die Hypotonie ausgelöst. Die Flüssigkeitsretention bei β_2-Sympathomimetikaverabreichung muß als zusätzlich belastend für das Herz angesehen werden.

Bei Patienten, die wegen internistischer Erkrankungen einer antihypertensiven Therapie mit ß-Blockern unterlagen, fehlte in unseren Untersuchungen die typische Reaktion auf β_2-Sympathomimetika. Ihre pharmakologische Situation wurde durch kontrollierte Verabreichung von Fenoterol mit und

ohne Zusatz von Propranolol untersucht. Bei der kombinierten Verabreichung wurden alle zuvor nach Fenoterol aufgetretenen ß-Rezeptoreneffekte, Blutdruckabfall, Herzfrequenzanstieg, Herzjagen, Wehenhemmung und Tremor bis auf eine unwesentliche Restwirkung unterdrückt. Dieses Ergebnis weist das Propranolol als wirkungsvolles Antidot gegenüber allen Fenoterol-Wirkungen aus. Wegen der zwangsläufigen Unterdrückung auch des Tokolyseeffektes erscheint eine geburtshilfliche Anwendung jedoch in den oben angeführten Situationen nicht sinnvoll.
Alle derzeit vorstellbaren Verbesserungsmöglichkeiten des Prinzips der katecholaminen Wehenhemmung laufen auf eine Betonung des Uteruseffektes gegenüber den systemischen Nebenwirkungen, insbesondere der kardialen Stimulation hinaus.
Eine weitere Steigerung der $ß_2$-Selektivität der derzeitigen Tokolytika erscheint angesicht der im Experiment vernachlässigbar geringen $ß_1$-Restwirkung wenig sinnvoll. Der tachykarde Effekt muß im wesentlichen über die Stimulation der Vasodilatatoren als mittelbarer $ß_2$-Effekt interpretiert werden.

Wir haben daraufhin versucht, die kardiale Stimulation während Tokolyse durch Zusatz eines $ß_1$-selektiven Blockers zu reduzieren. Es kam zu einem Abfall der angestiegenen Herzfrequenz bei im wesentlich erhaltener Wehenhemmung. Dieser Effekt entsprach der angestrebten relativen Betonung des Uteruseffektes, beinhaltet jedoch wegen der Einschränkung der Frequenzregulation des Herzens den Verlust eines für Mutter und Kind im Bedarfsfall notwendigen Kompensationsmechanismus. Ein klinischer Nutzen einer derartigen Kombinationstherapie gegenüber möglichen Nachteilen kann derzeit noch nicht hinreichend bewertet werden.

Der wesentlich erfolgversprechendere Weg der Reduzierung der Nebenwirkungen bei Fenoterol-Medikation müßte über eine Dissoziation der einzelnen $ß_2$-Wirkungen, insbesondere der Uterusrelaxation und der Vasodilatation führen. Das derzeitige Rezeptormodell macht jedoch eine bevorzugte Stimu-

lation von uterinen ß-Rezeptoren bei systemischer Applikation pharmakologisch nicht vorstellbar. Als mögliche Lösung des Problems bietet sich hier der Versuch einer unmittelbar uterinen Verabreichung katecholaminer Wehenhemmer an. Erste praktische Erfahrungen hierzu wurden in der Diskussion vorgestellt. Es fanden sich deutliche Hinweise für ein Ansprechen des Myometriums auf eine extraamniale Verabreichung von $ß_2$-Sympathomimetika. In diesen Fällen kam es zu einer Minderung der Uterusaktivität ohne wesentliche systemische Reaktionen. In den ersten, als vorläufig zu bewertenden Ergebnissen, läßt sich eine wirkungsvolle Verbesserung der medikamentösen Wehenhemmung vermuten. Abgesehen von einer Effektivitätssteigerung, insbesondere bei derzeit aussichtslosen Fällen von fortgeschrittenen Frühgeburtsbestrebungen, zeichnet sich hier eine Möglichkeit ab, die Gefahr schwerer mütterlicher Kreislaufkomplikationen durch wehenhemmende Maßnahmen zu vermindern.

1. ACKERMANN, R.H.
HOFFMANN, G.
Postpartale Myokardiopathie?
Gynäkologe 12 (1979) 103

2. ADAMS, J.Q.
ALEXANDER, A.M.
Alterations in cardiovascular physiology during labor.
Obstet. Gynecol. 12 (1958) 542

3. AHLQUIST, R.P.
A study of the adrenotropic receptors.
Am. J. Physiol. 153 (1948) 586

4. ALBRECHT, H.
Operative Geburtshilfe und perinatale Resultate - Diagnostik, Indikation, Vermeidbarkeit.
Urban und Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore, 1978

5. AKERLUND, M.
Uterine effects of β_2-adrenoceptor stimulation.
In: β_2-Sympathikomimetika - Forschung und Klinik.
Hrsg.: Sill, V., Schriftenreihe ASTRA Chemicals GmbH, 1977

6. AKKERMANN, S.
TÖWE, J.
VOIGT, M.
Ober die Beziehung zwischen Frühgeburt und sozialem Milieu.
Z. Gesamte Hyg. 22 (1976) 548

7. ANDERSSON, K.E.
BENGTSSON, L.P.
GUSTAFSON, I.
INGEMARSSON, I.
The relaxing effect of terbutaline on the human uterus during term labor.
Am. J. Obstet. Gynecol. 121 (1974) 602

8. ANDERSSON, K.E.
BENGTSSON, L.P.
INGEMARSSON, I.
Terbutaline inhibition of midtrimester uterine acticity induced by prostalandine F_{2a} and hypertonic saline.
Br. J. Obstet. Gynaecol. 82 (1975) 745

9. ANDERSSON, K.E.
INGEMARSSON, I.
ULMSTEN, U.
WINGERUP, L.
Inhibition of prostaglandin-induced uterine activity by nifedipine.
Br. J. Obstet. Gynaecol. 86 (1979) 175

10. ANDERSSON, O.
BERGLUND, G.
Antihypertensive effect of β_1-receptor blockade and β_2-receptor stimulation in essential hypertension.
Acta Med. Scand. 197 (1975) 495

11. AUER, J.
GATES, F.L.
Experiments on the causation and amelioration of adrenalin pulmonary edema.
J. Exp. Med. 26 (1917) 201

12. AYALA, L.C.
KARCHMER, S.
Comparative Study of utero-inhibiting action of two ß-adrenomimetic drugs.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 56 (1977) 287

13. BABENERD, J.
FLEHR, I.
Mütterliche Zwischenfälle unter der Tokolyse mit Fenoterol.
Med. Welt 30 (1979) 537

14. BABENERD, J.
KYRIAKIDIS, K.
Wehenhemmung durch Azetylsalizylsäure.
Fortschr. Med. 97 (1979) 463

15. BADER, R.A.
BADER, M.E.
ROSE, D.J.
BRAUNWALD, E.
Hemodynamics at rest and during exercise in normal pregnancy as studied by cardiac catheterization.
J. Clin. Invest. 34 (1955) 1524

16. BAINBRIDGE, F.A.
The relation between respiration and the pulsrate.
J. Physiol. Lond. 54 (1920) 192

17. BARDEN, T.P.
STANDER, R.W.
Myometrial and cardiovascular effects of anadrenergic blocking drug in human pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 101 (1968) 91

18. BARDEN, T.P.
STANDER, R.W.
Effects of adrenergic blocking agents and catecholamines in human pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 102 (1968) 226

19. BAUMGARTEN, K.
GRUBER, W.
Tokolyseindex.
In: Perinatale Medizin, Bd. V.
Hrsg.: Dudenhausen, J.W., Saling, E.
Thieme, Stuttgart, 1974

20. BAUMGARTEN, K.
Criteria in the treatment of threatening premature labour with betamimetics (Tokolyse-Index): "Premature Labour Score". In: Labour inhibition - betamimetic drugs in obstetrics. Hrsg.: Weidinger, H. Fischer, Stuttgart - New York, 1977

21. BELLER, F.K.
DAME, W.R.
QUAKERNACK, K.
Die Gefahr der Infektion nach vorzeitigem Blasensprung, insbesondere während einer Wehenhemmung mit Beta-Mimetika. Med. Welt 29 (1978) 966

22. BELLER, F.K.
DAME, W.R.
MOLLER, K.M.
NIENHAUS, H.
Intrauterine Infektion in der Schwangerschaft. Bedeutung des vorzeitigen Blasensprungs und früher Lungenkomplikationen. Zentralbl. Gynaekol. 101 (1979) 382

23. BENDER, H.G.
GOECKENJAN, G.
MEGER, Ch.
MONTEFERING, H.
Zum mütterlichen Risiko der medikamentösen Tokolyse mit Fenoterol (Partusisten R). Geburtshilfe Frauenheilk. 37 (1977) 665

24. BERK, J.L.
HAGEN, J.F.
KOO, R.
BEYER, W.
DOCHART, G.R.
RUPRIGHT, M.
NOMOTO, S.
Pulmonary insufficiency caused by epinephrine. Ann. Surg. 178 (1973) 423

25. BERKOWITZ, R.L.
RAFFERTY, T.D.
Pulmonary artery flow-directed catheter use in the obstetric patient. Obstet. Gynecol. 55 (1980) 507

26. BERSCH, W.
BÖHLER, F.
Pathologische Anatomie der sogenannten Epinephrin-Myokarditis beim Menschen. Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 56 (1972) 502

27. BERSCH, W.
BÖHLER, F.
KREINSEN, U.
Ein pathomorphologischer Beitrag zur Kenntnis der sogenannten Epinephrin-Myokarditis. Virchow Arch. (Pathol. Anat.) 360 (1973) 45

28. BOLLINGER, A.
GANDER, M.
FORSTER, G.
Pulsfrequenz und Leistungsfähigkeit vor und nach β-Rezeptoren-Blockade durch Propranolol.
Schweiz. Med. Wochenschr. 95 (1965) 1075

29. BOLLINGER, A.
Zur Diagnose des hyperkinetischen Herzsyndroms.
Dtsch. Med. Wochenschr. 92 (1967) 1397

30. BONICA, J.J.
BERGES, P.U.
MORIKAWA, K.
Circulatory effects of peridural block.
Anesthesiology 33 (1970) 619

31. BORKENSTEIN, E.
Die Kreislaufdynamik unter der Geburt.
Arch. Kreislaufforsch. 20 (1954) 245

32. BORST, J.G.G.
In: Ciba Foundation Symposium on the Kidney, Little. Brown und Company, Boston, 1954

33. BORTEN, M.
FRIEDMAN, E.A.
Uterine rupture: a complikation of midtrimester abortion.
Prostaglandins 15 (1978) 187

34. BOWERS, R.E.
BRIGHAM, K.L.
OWEN, P.J.
Salicylate pulmonary edema: the mechanism in sheep and review of the clinical literature
Am. Rev. Respir. Dis. 115 (1977) 261

35. BRAZY, J.E.
PUPKIN, M.J.
Effects of maternal isoxsuprine administration on preterm infants,
J. Pediatr. 94 (1979) 444

36. BRENNER, W.E.
The current status of prostaglandins as abortifacients.
Am. J. Obstet. Gynecol. 123 (1975) 306

37. BRODERICK, T.W.
REINKE, R.T.
GOLDMANN, E.
Salicylate-induced pulmonary edema.
Am. J. Roentgenol. 127 (1976) 865

38. BROGDEN, R.N.
HEEL, R.C.
SPEIGHT, T.M.
AVERY, G.S.
Metoprolol: Eine Obersicht über pharmakologische Eigenschaften und therapeutische Wirksamkeit bei Hypertonie und Angina pectoris.
Drugs 14 (1977) 321

39. BRYSON, T.K.
BENUMOF, J.L.
FARINA, J.R.
Uterine rupture caused by midtrimester saline abortion.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 58 (1979) 497

40. CARLSSON, E.
DAHLHÖF, C.G.
HEDBERG, A.
PERSSON, H.
TANGSTRAND, B.
Differentiation of cardiac chronotropic and inotropic effects of β-adrenoceptor agonists.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 300 (1977) 101

41. CARSTENSEN, M.
HAFERKORN, D.
Komplikationen im Zusammenhang mit der Verabreichung von β-Sympathikomimetika.
Arch. Gynaecol. 228 (1979) 143

42. CHEMNITZ, G.
CK- und LDH-Anstieg bei paroxysmaler Tachykardie?
Dtsch. Med. Wochenschr. 37 (1978) 1430

43. CHENG, C.P.K.
CHENG, K.K.
WANG, J.C.C.
Adrenalin-induced acute massive pulmonary-edema in the dog.
Br. J. Pharmacol. 49 (1973) 728

44. CLOSS, H.P.
MEYER, J.
JUNG, H.
FENDEL, H.
Einflüsse einer Akutbehandlung mit Fenoterol auf das mütterliche EKG und ihre klinische Bewertung.
In: Fenoterol (Partusisten R) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie.
Hrsg.: Jung, H., Friedrich, E.
Thieme, Stuttgart, 1978

45. CONRADT, A.
CHLOTTER, C.M.
UNBEHAUN, V.
Lipolysis, ketonaemia, estrogen- and gestagen conzentrations during short time infusion therapy with betamimetics.
In: Labour inhibition - betamimetic drugs in obstetrics.
Hrsg.: Weidinger, H.
Fischer, Stuttgart- New York, 1977

46. CONRADT, A.
WEIDINGER, H.
Die richtige Wahl der Trägerlösung bei der Infusionstokolyse mit Fenoterol.
In: Fenoterol (Partusisten R) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie.
Hrsg.: Jung, H., Friedrich, E.
Thieme, Stuttgart, 1978

47. CONRADT, A.
WEIDINGER, H.
Prematurity and betamimetic treatment: the hazards of maternal lung edéma and its prevention.
6th Europ. Congress of Perinatal Medicine, Vienna, 1978, Nr. 163

48. CONRADT, A.
WEIDINGER, H.
WIEST, W.
Schweres Lungenödem unter Tokolyse: Entdeckung kausaler Faktoren durch ein "Präventionsprogramm".
Arch. Gynaekol. 228 (1979) 144

49. CURTIUS, J.M.
GOECKENJAN, G.
STEYER, M.
HUST, M.
Lungenödem als Tokolyse-Komplikation.
Dtsch. Med. Wochenschr. 105 (1980) 1320

50. DAUBERT, J.C.
GOSSE, P.
RIO, M.
GRALL, J.Y.
BOURDONNEC, C.
PONY, J.C.
GOUFFAULT, J.
Myocardiopathies en cours de grossesse. Role possible des Betamimetiques.
Arch. Mal. Ceur 71 (1978) 1283

51. DAVIES, A.E.
ROBERTSON, M.J.S.
Pulmonary oedema after the administration of intravenous salbutamol and ergometrine.
Br. J. Obstet. Gynaecol. 87 (1980) 539

52. DEICHSEL, W.
STEINER, H.
HILLEMANNS, H.G.
Aspekte zur perinatalen Mortalität.
Arch. Gynaekol. 228 (1979) 109

53. DEMAKIS, J.G.
RAHIMTOOLER, S.J.
Peripartum cardiomyopathy.
Circulation 44 (1971) 964

54. DHAINAUT, J.
BOUTONNET, F.G.
WEBER, S.
DEGEORGES, M.
Responsabilitê des betamimetiques prescrits au cours de la crossesse dans la genêse d'une cardiomyopathie du postpartum?
Nouv. Presse Med. 7 (1978) 458

55. DIEMER, H.P.
STEYER, M.
SCHMIDT, H.
HEIDENREICH, J.
Medikamentöse ß-Blockade während Fenoterol-Tokolyse unter der Geburt.
Arch. Gynaekol. 228 (1979) 150

56. DORNHÖFER, W.
MOSLER, K.H.
Prostaglandine und ß-Stimulatoren.
In: Th 1165a (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie.
Hrsg.: Jung, H., Klöck, F.K.
Thieme, Stuttgart, 1975

57. DUENHOLTER, J.H.
GANT, N.F.
Complications following prostaglandin F 2a induced midtrimester abortion.
Obstet. Gynecol. 46 (1975) 247

58. EHRENKRANZ, R.A.
WALKER, A.M.
OAKES, G.K.
HAMILTON, L.A.
CHEZ, R.A.
Effect of fenoterol (Th 1165a) infusion on uterine and umbilical blood flow in pregnant sheep.
Am. J. Obstet. Gynecol. 128 (1977) 177

59. EIPPER, H.
APEL, P.
Die vorzeitige Wehentätigkeit - Der Versuch einer Klassifikation mit Hilfe der externen Tokografie.
Zentralbl. Gynaekol. 102 (1980) 76

60. ELLIOT, H.R.
ABDULLA, U.
HAYES, P.J.
Pulmonary oedema associated with ritodrine infusion and betamethasone administration in premature labour.
Br. Med. J. 2 (1978) 799

61. ELNÄS, S.
JOELSSON, I.
LEWANDER, R.
LUNDQVIST, H.
LUNELL, N.O.
SARBY, B.
ASTRÖM, H.
The effect of beta-receptor-stimulating agents on the utero-placental blood flow.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 56 (1977) 297

62. EMMANOUILIDES, G.C.
HOBEL, C.J.
YASHIRO, K.
KLYMAN, G.
Fetal responses to maternal exercise in the sheep.
Am. J. Obstet. Gynecol. 112 (1972) 130

63. ENGELHARDT, A.
TRAUNDECKER, W.
Berotec - bronchospasmolytische und kardiovaskuläre Wirkungen im Tierexperiment.
Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm. Suppl. 4 (1972) 6

64. ERSOZ, N.
FINESTONE, S.C.
Adrenaline-induced pulmonary oedema and its treatment.
Br. J. Anaesth. 43 (1971) 709

65. ESKES, T.K.A.B.
de HAAN, J.
The fetal heart frequency during treatment with betamimetic drugs.
In: Labour inhibition - betamimetic drugs in obstetrics.
Hrsg.: Weidinger, H.
Fischer, Stuttgart - New York, 1977

66. FELSHART, K.J.
HAMMERSTEIN, J.
Schwangerschaftsabbruch durch extraamniale Prostaglandin-F 2a-Anwendung unter besonderer Berücksichtigung des Applikationsmodus.
Geburtshilfe Frauenheilk. 34 (1974) 262

67. FENDEL, H.
COOREMAN, G.
CLAYS, J.
KLEESIEK, K.
MEYER, J.
JUNG, H.
Einfluß von Fenoterol auf das mütterliche EKG, das herzmuskelspezifische Kreatinkinase-Isoenzym MB und auf die Serum-Elektrolyte.
Arch. Gynaecol. 228 (1979) 151

68. FERLINZ, R.
Plasma-cAMP unter β_2-adrenerger Stimulation.
In: β_2-Sympathikomimetika - Forschung und Klinik.
Hrsg.: Sill, V., Schriftenreihe ASTRA Chemicals GmbH, 1977

69. FLECKENSTEIN, A.
JANKE, J.
FLECKENSTEIN-GRÜN, G.
Kardiotoxische Wirkungen ß-adrenerger Tokolytika - Kardioprotektion durch Ca^{++}-Antagonisten.
In: Kardiale Probleme bei der Tokolyse.
Hrsg.: Hillemanns, H.G., Trolp, R.
Enke, Stuttgart, 1978

70. FRÜHLICH, H.
Klinische Erfahrungen bei der Behandlung der drohenden Frühgeburt mit einem ß-Mimetikum.
Z. Geburtshilfe Perinatol. 177 (1973) 251

71. GATTIKER, H.
ROTHLIN, M.
Vergleich der Wirkungen des neuen Sympathicomimeticums Th 1165a mit jenen von Isoprenalin auf den Kreislauf herzoperierter Patienten.
Arzneim. Forsch. 21 (1971) 1191

72. GÜLTNER, E.
QUADE, C.
Intrathorakaler Venendruck, Puls und Atmung während der Eröffnungswehen.
Gynaecologia 163 (1967) 235

73. GÜLTNER, E.
BABENERD, J.
BAUMGARTNER, W.
Bedeutung des intrathorakalen Venendruckes und der Herzfrequenz während der Austreibungs- und Nachgeburtsperiode.
Med. Klin. 62 (1967) 7

74. GÜLTNER, E.
BABENERD, J.
MENDEZ, C.
Zentraler Venendruck und Herzfrequenz während intrathorakaler Druckveränderungen bei Schwangeren und Wöchnerinnen.
Geburtshilfe Frauenheilk. 30 (1970) 644

75. GÜLTNER, E.
WAES, P.
ROST, P.
SCHNEIDER, K.W.
Veränderungen des Herzzeitvolumens während der Eröffnungswehen und beim Valsalva-Preßversuch.
Arch. Gynaekol. 216 (1974) 33

76. GORDON, R.T.
Cervicovaginal fistula as a result of saline abortion.
Am. J. Obstet. Gynecol. 112 (1972) 578

77. GREEFF, K.
HOLTZ, P.
Über die Uteruswirkung des Adrenalins und Arterenols - Ein Beitrag zum Problem der Uterusinservation.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. LXXXVIII (1951) 228

78. GROBECKER, H.
HELLENBRECHT, O.
PALM, D.
QUIRING, K.
Adrenalin und Noradrenalin; sympathomimetische und sympatholytische Pharmaka.
In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Hrsg.: Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.
Bibliographisches Institut, Zürich, 1975

79. GROBECKER, H.
PLANZ, G.
WIETHOLD, G.
SIMROCK, R.
BECKER, H.J.
LUTZ, E.
PETERSEN, P.
Spezifische und unspezifische Wirkungen von ß-Sympatholytika am Menschen.
Klin. Wochenschr. 54 (1976) 783

80. GROSPIETSCH, G.
GIRNDT, J.
FENSKE, M.
KUHN, W.
Zur Frage des Lungenödems bei der tokolytischen Therapie.
Geburtshilfe Frauenheilk. 40 (1980) 55

81. GUMMERUS, M.
Die Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit und Antagonisierung der tokolytischen Therapie mit Verapamil.
Z. Geburtshilfe Perinatol. 181 (1977) 334

82. GUZMAN, C.A.
CAPLAN, R.
Cardiorespiratory response to exercise during pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 108 (1970) 600

83. HALDEMANN, R.
GIGON, U.
BAUR, B.
PUSTERLA, E.
SIDIROPOULOS, D.
Statistische Auswertung von anamnestischen und klinischen Befunden bei einem Frühgeburtenkollektiv von 245 Fällen.
Zentralbl. Gynaekol. 98 (1976) 468

84. HALLER, U.
RÖTTGERS, H.
HENNER, H.
AMOS, M.
HEEP, J.
KUBLI, F.
Dynamik Prostaglandin-induzierter Wehen im späten ersten und im zweiten Schwangerschaftsdrittel.
In: Prostaglandine in Geburtshilfe und Gynäkologie.
Schriftenreihe Upjohn GmbH, Heppenheim/Bergstraße, 1974

85. HALLER, U.
HENNER, H.
WALLHÄUSER, T.
HÖTER, J.
KUBLI, F.
Tokolyse Prostaglandin induzierter Wehen in der Frühschwangerschaft.
In: Prostaglandine in Geburtshilfe und Gynäkologie.
Schriftenreihe Upjohn GmbH, Heppenheim/Bergstraße, 1978

86. HALLER, U.
KUBLI, F.
Klinische Nebenwirkungen und Komplikationen der Prostaglandine bei Abortinduktion.
Gynäkologe 11 (1978) 39

87. HANDFORTH, C.P.
Isoproterenol-induced myocardial infarctions in animals.
Arch. Pathol. 73 (1962) 83

88. v. HARNACK, G.A.
Prognose der Frühgeburtenaufzucht.
In: Physiologie und Pathologie der Neugeborenenperiode.
Hdb. der Kinderheilk. Bd. I., Teil II, 437
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1971

89. HEIDENREICH, J.
KAFARNIK, D.
WESTENBURGER, U.
BECK, L.
Statische und dynamische Ventilationsgrößen in der Schwangerschaft und im Wochenbett.
Arch. Gynaekol. 210 (1971) 208

90. HEIDENREICH, J.
STEYER, M.
Herz-Kreislaufwirkungen von intravenösen niedrigdosierten Langzeit- und hochdosierten Kurzzeit-Infusionen von Partusisten.
In: Fenoterol (Partusisten R) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie.
Hrsg.: Jung, H., Friedrich, E.
Thieme, Stuttgart, 1978

91. de HEMPTINNE, D.
THIERY, M.
VROMAN, S.
MARTENS, G.
Uterine contractility in spontaneous and induced labour.
Z. Geburtshilfe Perinatol. 180 (1976) 275

92. HENDRICKS, C.H.
QUILLIGAN, E.J.
Cardiac output during labor.
Am. J. Obstet. Gynecol. 71 (1956) 953

93. HENDRICKS, C.H.
The hemodynamics of a uterine contraction.
Am. J. Obstet. Gynecol. 76 (1958) 969

94. HENNER, H.
HALLER, U.
KUBLI, F.
Diskussion der Applikationsrate von Prostaglandinen bei der Aborteinleitung.
In: Prostaglandine in Geburtshilfe und Gynäkologie.
Schriftenreihe Upjohn GmbH, Heppenheim/Bergstraße, 1978

95. HERTTING, G.
Zum Wirkungsmechanismus von Fenoterol und Isoproterenol.
In: Kardiale Probleme bei der Tokolyse.
Hrsg.: Hillemanns, H.G., Trolp, R.
Enke, Stuttgart, 1978

96. van HERWAARDEN, C.L.A.
FENNIS, J.F.M.
BINKHORST, R.A.
van't LAAR, A.
The influence of adrenaline and exercise on hemodynamics during beta$_1$-selective and non-selective betablockade in hypertension.
In: Modern aspects of beta-blocker therapy.
Hrsg.: Birkwood, G.F.B., Wink, C.A.S.
Schriftenreihe Ciba-Geigy, Basel, 1978

97. HILLEMANNS, H.G.
TROLP, R.
Tokolyse-Symposion.
Geburtshilfe Frauenheilk. 37 (1977) 191

98. HILTMANN, W.D.
WIEST, W.
GRUMBRECHT, C.
WEIDINGER, H.
POHL, R.
RUFFMANN, R.
Das Verhalten des maternalen kardiovaskulären Systems unter Tokolyse.
In: Fenoterol)Partusisten ^{R}) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie.
Hrsg.: Jung, H., Friedrich, E.
Thieme, Stuttgart, 1978

99. HILLEMANNS, H.G.
TROLP. R.
In: Kardiale Probleme bei der Tokolyse.
Hrsg.: Hillemanns, H.G., Trolp, R.
Enke, Stuttgart, 1978

100. HILTMANN, W.D.
WEIDINGER, H.
WIEST, W.
Änderungen der maternalen cardiovasculären Parameter während der Tokolyse und beim Rückenlageschocksyndrom.
Z. Geburtshilfe Perinatol. 180 (1976) 366

101. HILTMANN; W.D.
WEIDINGER, H.
Subjective and objective cardiovascular sideeffects and their antagonising during clinical treatment with betamimetics.
In: Labour inhibition - betamimetic drugs in obstetrics.
Hrsg.: Weidinger, H.
Fischer, Stuttgart - New York, 1977

102. HILTMANN, W.D.
WIEST, W.
Lungenödem unter Tokolyse?
Arch. Gynaekol. 228 (1979) 147

103. HOFMANN, W.
SCHLEICH, A.
SCHROETER, D.
WEIDINGER, H.
WIEST, W.
Der Einfluß von ß-Sympathomimetika und sog. Ca^{++}-antagonistischer Hemmstoffe auf den menschlichen Herzmuskel in vitro.
Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 373 (1977) 85

104. HOFSTETTER, R.
SCHMIDT, H.P.
KREBS, W.
LANG, D.
v. BERNUTH, G.
Kardiale Wirkungen von Fenoterol allein oder in Kombination mit Verapamil.
Z. Geburtshilfe Perinatol. 183 (1979) 335

105. HOHLWEG-MAJERT, P.
KAUERT, S.
Beitrag zum Problem der Frühgeburt.
Geburtshilfe Frauenheilk. 35 (1975) 459

106. HOLZMANN, K.
Geburtshilfe heute.
Dtsch. Hebammen Z. 31 (1979) 1

107. HON, E.H.
WOHLGEMUTH, R.
The electronic evaluation of fetal heart rate.
Am. J. Obstet. Gynecol. 81 (1961) 361

108. INGEMARSSON, I.
Effect of terbutaline on premature labor - a double-blind placebo-controled study.
Am. J. Obstet. Gynecol. 125 (1976) 520

109. IMHOF, P.R.
Zur humanpharmakologischen Profilierung von Betablockern im Hinblick auf die Hypertoniebehandlung.
In: Die Betablocker - Gegenwart und Zukunft.
Hrsg.: Schweizer, W.
Huber, Bern-Stuttgart-Wien, 1976

110. JANKE, J.
FLECKENSTEIN, A.
Kardiotoxische Nebenwirkungen der Tokolyse mit β-adrenergen Sympathomimetika und deren Verhütung mit Hilfe des Ca^{++}-Antagonisten Verapamil.
In: Fenoterol (Partusisten ^{R}) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie.
Hrsg.: Jung, H., Friedrich, E.
Thieme, Stuttgart, 1978

111. IMMICH, H.
Medizinische Statistik.
Schattauer, Stuttgart-New York, 1974

112. JOELSSON, I.
BARTON, M.D.
DANIEL, S.
JAMES, S.
ADAMSON, K.
The response of the unanesthetized sheep fetus to sympathomimetic amines and adrenergic blocking agents.
Am. J. Obstet. Gynecol. 114 (1972) 43

113. JOELSSON, I.
BARTON, M.D.
The effect of blockade of the beta receptors of the sympathetic nervous system of the fetus.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 3 (1969) 75

114. JOHNSSON, G.
NYBERG, G.
SÖLVELL, L.
Influence of metoprolol and propranolol on hemodynamic effects induced by physical work and isoprenaline.
Acta Pharmacol. Toxicol. 36 (1975) 69

115. JOHNSTONE, M.
The cardiovascular effects of oxytocic drugs.
Br. J. Anaesth. 44 (1972) 826

116. JONATHA, W.
TETTENBORN, U.
LAURITZEN, C.
Intra- und extraamniale Aborteinleitung mit PG F_{2a} und PG E_2.
In: Prostaglandine in Geburtshilfe und Gynäkologie.
Schriftenreihe Upjohn GmbH, Heppenheim/Bergstraße, 1978

117. JONATHA, W.
GOESSENS, L.
TRAUB, E.
DICK, W.
Pulmonale Komplikationen während der Tokolyse.
In: Fenoterol (Partusisten ^{R}) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie.
Hrsg.: Jung, H., Friedrich, E.
Thieme, Stuttgart, 1978

118. JUNG, H.
Die Frühgeburt.
Arch. Gynaekol. 219 (1975) 299

119. JUNG, H.
AMBRAMOWSKI, P.
KLÖCK, F.K.
SCHWENZEL, W.
Zur Wirkung alpha- und beta-adrenergischer Substanzen am menschlichen Uterus und Nebenwirkungen auf Mutter und Kind.
Geburtshilfe Frauenheilk. 31 (1971) 72

120. Jung, H.
KLÖCK, F.K.
CHANTRAINE, H.
Die Behandlung der drohenden Fehlgeburt mit Th 1165a (Partusisten).
In: Th 1165a (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie.
Hrsg.: Jung, H., Klöck, F.K.
Thieme, Stuttgart, 1975

121. JUNG, H.
SCHWENZEL, W.
Untersuchungen zur Genese der Frühgeburt durch Rheobasemessungen.
Perinatale Medizin IV (1972) 355

122. JUNG, H.
Erregungsphysiologie des Uterus.
Arch. Gynaekol. 202 (1965) 14

123. KAISER, I.H.
HARRIS, J.S.
The effect of adrenaline on the pregnant human uterus.
Am. J. Obstet. Gynecol. 59 (1950) 775

124. KALTENBACH, M.
Beurteilung der Leistungsreserven von Herzkranken mit Hilfe von Stufenbelastungen.
Schriftenreihe Boehringer Mannheim GmbH,1968

125. KALTENBACH, M.
BRUN, V.
BECKER, H.J.
GRAEF, V.
Hyperkinetisches Herzsyndrom.
Dtsch. Ärztebl. 40 (1969) 2743

126. KAPLAN, E.
A generalized epileptiform convulsion after intra-amniotic prostaglandin with intravenous oxytocin infusion.
S. Afr. Med. J. 53 (1978) 27

127. KAUKEL, E.
Beeinflussung des Plasma-cAMP und -cGMP-Spiegels durch inhalative und intramuskuläre Applikation von Terbutalin.
In: β_2-Sympathikomimetika - Forschung und Klinik.
Hrsg: Sill, V., Schriftenreihe ASTRA Chemicals GmbH, 1977

128. KAUKEL, E.
Die Wirkung von Terbutalin auf isolierte Tracheen allergisierter Meerschweinchen.
In: β_2-Sympathikomimetika - Forschung und Klinik.
Hrsg.: Sill, V., Schriftenreihe ASTRA Chemicals GmbHm 1977

129. KEPP, R.
Methoden des künstlichen Schwangerschaftsabbruchs unter besonderer Berücksichtigung der Anwendung von Prostaglandinen.
Geburtshilfe Frauenheilk. 36 (1976) 700

130. KERR, M.G.
Cardiovascular dynamics in pregnancy and labour.
Br. Med. Bull. 24 (1968) 19

131. KLAPDOR, R.
HARM, K.
KUGLER, G.
Fortschritte in der Differentialdiagnose des Herzinfarkts.
Dtsch. Med. Wochenschr. 102 (1977) 1309

132. KLÖCK, F.K.
JUNG, H.
CHANTRAINE, H.
Behandlung der drohenden Frühgeburt mit Partusisten R.
In: Th 1165a (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie.
Hrsg.: Jung, H., Klöck, F.K.
Thieme, Stuttgart, 1975

133. KLÖCK, F.K.
The action of sympathicomimetic drugs on uterine muscle.
In: Labour inhibition - betamimetic drugs in obstetrics.
Hrsg.: Weidinger, H.
Fischer, Stuttgart-New York, 1977

134. KORDS, H.
MÖLLER, G.
WERNZE, H.
Renin-Aktivität, Aldosteron und Cortisol im Plasma in der Spätschwangerschaft unter tokolytischer Therapie.
In: Fenoterol (Partusisten R) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie.
Hrsg.: Jung, H., Friedrich, E.
Thieme, Stuttgart, 1978

135. KRISHNA, U.
GANGULI, A.C.
MANDLEKAR, A.V.
PURANDARE, V.N.
Administration of prostaglandins by various routes for induction of abortion - merits and demerits.
Prostaglandine 15 (1978) 685

136. KROEGER, E.A.
MARSHALL, J.M.
Beta-adrenergic effects on rat myometrium: mechanisms of membrane hyperpolarization.
Am. J. Physiol. 225 (1973) 1339

137. KUBICEK, F.
Häufige kardiozirkulatorische Reaktionsformen im ergometrischen Arbeitsversuch.
Wien. Z. Inn. Med. 51 (1970) 533

138. KUCERA, H.
PAVELKA, R.
RUDELSTORFER, B.
REINOLD, E.
Einfluß sozialer Faktoren auf die Ergebnisse eines gezielten Frühgeburtenprogramms.
Wien. Klin. Wochenschr. 89 (1977) 307

139. KUSCHINSKY, G.
Über die Therapie mit β-Adrenolytika (β-Blockern).
Dtsch. Ärztebl. 3 (1974) 149

140. LAMMINTAUSTA, R.
ERKKOLA, R.
Effect of long-term salbutamol treatment on renin-aldosterone system in twin pregnancy.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 58 (1979) 447

141. LANDS, A.M.
ARNOLD, A.
Mc AULIFF, J.P.
LUDUENA, F.
BROWN, T.G.
Differentiation of receptor system activated by sympathetic amines.
Nature (Lond.) 214 (1967) 597

142. LANG, N.
BELLMANN, O.
HINCKERS, H.J.
SCHLEBUSCH, H.
Carbohydrate and lipid metabolism during longtime treatment with betadrenergic drugs.
In: Labour inhibition - betamimetic drugs in obstetrics.
Hrsg.: Weidinger, H.
Fischer, Stuttgart-New York, 1977

143. LANGANKE, D.
KRAUSS, A.
Lungenödem unter der Geburt.
Zentralbl. Gynaekol. 29 (1968) 986

144. LARSSON, S.
SVEDMYR, N.
Tremor caused by sympathomimetics is mediated by beta$_2$-adrenoreceptors.
Scand. J. Resp. Dis. 58 (1977) 5

145. LAUERSEN, N.H.
WILSON, K.H.
FUCHS, F.
The effect of berotec (th 1165a) on spontaneous and induced uterine activity in the pregnant baboon.
Am. J. Obstet. Gynecol. 121 (1975) 597

146. LAUERSEN, N.J.
MERKATZ, I.R.
TEJANI, N.
WILSON, K.J.
ROBERTSON, A.
MANN, L.I.
FUCHS, F.
Inhibition of premature labor - a multicenter comparison of ritodrine and ethanol.
Am. J. Obstet. Gynecol. 127 (1977) 837

147. LEHMANN, V.
WETTENGEL, R.
HEMPELMANN, G.
Untersuchungen zur Hämodynamik unter der Geburt.
Z. Geburtshilfe Perinatol. 176 (1972) 403

148. LEHMANN, V.
REGNAT, K.
Untersuchungen zur körperlichen Belastungsfähigkeit schwangerer Frauen. - Der Einfluß standardisierter Arbeit auf Herzkreislaufsystem, Ventilation, Gasaustausch, Kohlenhydratstoffwechsel und Säure-Basen-Haushalt.
Z. Geburtshilfe Perinatol. 180 (1976) 279

149. LEFERINK, J.G.V.M.
Terbutaline - analytical, clinical pharmacological and toxicological aspects.
Proefschrift, Universität Utrecht, 1979

150. LICHTLEN, P.
STUTZ, R.
Hämodynamische Untersuchungen mit dem p-Hydroxyphenyl-Derivat des Orciprenalins.
Arzneim. Forsch. 19 (1969) 147

151. LIEDTKE, B.
JUNG, H.
Gefahren der Kombinationsbehandlung von Beta-Mimetika mit Kortikoiden zur fetalen Reifebehandlung.
In: Fenoterol (Partusisten ^{R}) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie.
Hrsg.: Jung, H., Friedrich, E.
Thieme, Stuttgart, 1978

152. LIPSHITZ, J.
BAILLIE, P.
Uterine and cardiovascular effects of beta$_2$-selective sympathomimetics drugs administered as an intravenous infusion.
S. Afr. Med. J. 50 (1976) 1973

153. LIPSHITZ, J.
BAILLIE, P.
DAVEY, D.A.
A comparison of the uterine beta-adrenoreceptor selectivity of fenoterol, hexoprenalin ritodrine and salbutamol.
S. Afr. Med. J. 50 (1976) 1969

154. LIPSHITZ, J.
BAILLIE, P.
The effects of the fenoterol hydrobromide (partusisten) aerosol on uterine activity and the cardiovascular system.
Br. J. Obstet. Gynaecol. 83 (1976) 864

155. LIPSHITZ, J.
Use of a β_2-sympathomimetic drug as a temporizing measure in the treatment of acute fetal distress.
Am. J. Obstet. Gynecol. 129 (1977) 31

156. LINDMARK, G.
MELANDER, S.
NILSSON, B.O.
ZADOR, G.
Inhibition of prostaglandin induced uterine activity in the second trimester of pregnancy by B-mimetic adrenergic agents.
Prostaglandins 3 (1973) 481

157. LENTNER, C.
DIEM, K.
Documenta Geigy - Wissenschaftliche Tabellen.
Ciba-Geigy Ltd., Basel, 1973

158. LUNELL, N.O.
PERSSON, B.
ARAGON, G.
FREDHOLM, G.
ASTRÖM, H.
Circulatory and metabolic effects of acute beta$_1$-blockade in severe preeclampsia.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 58 (1979) 443

159. LUOTOLA, H.
GRÖNMAN, P.
PITKÄNEN, M.
TOIVANEN, J.
PYÖRÄLÄ, T.
Uteroplazentare Perfusion bei normalen Schwangerschaften vor und nach Kurzzeit-Therapie mit (Isoxsuprin) Beta-Sympathomimetika.
Z. Geburtshilfe Perinatol. 181 (1977) 407

160. MAHON, W.A.
REID, D.W.J.
DAY, R.A.
The in vivo effects of beta adrenergic stimulation and blockade on the human uterus at term.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 156 (1967) 178

161. MARSDEN, C.D.
FOLEY, T.H.
OWEN, D.A.L.
Mc ALLISTER, R.G.
Peripheral ß-adrenergic receptors concerned with tremor.
Clin. Sci. Mol. Med. 33 (1967) 53

162. MAU, G.
NETTER, P.
Die Bedeutung sozioökonimischer Faktoren für den Schwangerschaftsausgang.
Gynäkologe 10 (1977) 41

163. MEADOWS, W.R.
Postpartum heart disease.
Am. J. Cardiol. 6 (1960) 788

164. MEIER, M.
Gibt es besondere Gefahren beim Absetzen von Betablockern?
Cardiology, Suppl. 63,1 (1978) 9

165. MEINEN, K.
BREINL, H.
SCHMIDT, E.W.
WELLSTEIN, A.

Zur Frage der Myokardschädigung durch Fenoterol (unter besonderer Berücksichtigung des herzmuskelspezifischen Creatinkinase-Isoenzyms MB).
In: Fenoterol (Partusisten R) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie.
Hrsg.: Jung, H., Friedrich, E.
Thieme, Stuttgart, 1978

166. MEYER, J.

Kardiale Nebenwirkungen der Beta-Adrenergika.
In: Fenoterol (Partusisten R) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie.
Hrsg.: Jung, H., Friedrich, E.
Thieme, Stuttgart, 1978

167. MOIR, D.D.
AMOA, A.B.

Ergometrine or oxytocin.
Br. J. Anaesth. 51 (1979) 113

168. MOORE, D.C.
BRIDENBAUGH, L.D.
BAGDI, P.A.
BRIDENBAUGH, P.O.
STANDER, H.

The present status of spinal (subarachnoid) and epidural (peridural) block: a comparison of the technics.
Anesth. Analg. (Cleve) 47 (1968) 40

169. MOSLER, K.H.
LINKA, F.
DORNHÖFER, W.
EHRHARDT, J.

Tocolytic therapie in obstetrics.
J. Perinat. Med. 2 (1974) 3

170. MOSLER, K.H.

Die klinische Anwendung des Tokolytikums Th 1165a.
In: Th 1165a (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie.
Hrsg.: Jung, H., Klöck, F.K.
Thieme, Stuttgart, 1975

171. MOSLER, K.H.

Angriffspunkte und Wirkungsmechanismus der Beta-Mimetika im Vergleich mit Calcium-Antagonisten.
In: Fenoterol (Partusisten R) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie.
Hrsg.: Jung, H., Friedrich, E.
Thieme, Stuttgart, 1978

172. MOSLER, K.H.
Gefahren bei der Akutbehandlung und bei der Langzeittherapie für die Mutter durch Tokolytika.
In: Fenoterol (Partusisten R) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie.
Hrsg.: Jung, H., Friedrich, E.
Thieme, Stuttgart, 1978

173. MÖLLER-TYL, E.
REINOLD, E.
HERNUSS, P.
Gleichzeitige Anwendung einer betamimetischen und beta-rezeptorenblockierenden Substanz bei der Wehenhemmung.
Z. Geburtshilfe Perinatol. 178 (1974) 128

174. O'BRIEN, J.R.
Cervical injury and prostaglandins.
Br. Med. J. 4 (1974) 271

175. PAVELKA, R.
RISS, P.
PARSCHALK, O.
REINOLD, E.
Practical experiences in the prevention of prematurity using THAHAMMER's score.
J. Perinat. Med. 8 (1980) 100

176. PERSSON, H.
The β_1- and β_2-adrenoceptor concept.
In: β_2-Sympathikomimetika - Forschung und Klinik.
Hrsg.: Sill, V. Schriftenreihe ASTRA Chemicals GmbH, 1977

177. PETRIE, R.H.
WU, F.R.
MILLER, F.C.
SACKS, D.A.
SUGARMAN, R.
PAUL, R.H.
HON, E.H.
The effect of drugs on uterine activity.
Obstet. Gynecol. 48 (1976) 431

178. PFEIFFER, U.
BIRK, M.
STRIGL, R.
ERHARDT, W.
BLÖMEL, G.
Methodik zur Messung von physiologischen Veränderungen unter Fenoterol und Verapamil.
Z. Geburtshilfe Perinatol. 184 (1980) 94

179. POKORNY, J.
ROUS, J.
The effect of mother's work on foetal heart sounds.
In: Intrauterine dangers to the fetus.
Hrsg.: Horsky, J., Stembera, Z.K.
Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1967, 354

180. van der POL, M.C.
The effect of some sympathicomimetics in relation to the two receptor-theory.
Acta Physiol. Pharmacol. Neerl. 4 (1956) 524

181. POMERANCE, J.
GLUCK, L.
LYNCH, V.A.
Maternal exercise as a screening test for uteroplacental insufficiency.
Obstet. Gynecol. 44 (1974) 383

182. PRELLWITZ, W.
KAPP, S.
NEUMEIER, D.
GEMMP-FRIEDRICH, W.
Bedeutung der Aktivitätsbestimmungen der Isoenzyme der Aldolase und Kreatinkinase im Serum mit Hilfe immunologischer Methoden.
Krankenhausarzt 50 (1977) 950

183. PROPPING, D.
STUBBLEFIELD, P.G.
GOLUP, J.
ZUCKERMAN, J.
Uterine rupture following midtrimester abortion by laminaria, prostaglandin F2a and oxytocin.
Am. J. Obstet. Gynecol. 128 (1977) 687

184. REED, R.L.
CHENEY, C.B.
REARON, R.E.
HOOK, R.
HEHRE, F.W.
Propranolol therapy throughout pregnancy: a case report.
Anesth. Analg. (Cleve) 53 (1974) 214

185. REINER, O.
MARSHALL, J.M-
Action of prostaglandin PG F2a on the uterus of the pregnant rat.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 292 (1976) 243

186. REINOLD, E.
MOLLER-TYL, E.
Tocolysis with metamimetics and betablockers.
In: Labour inhibition - betamimetic drugs in obstetrics.
Hrsg.: Weidinger, H.
Fischer, Stuttgart - New York, 1977

187. RENOU, P.
NEWMAN, W.
WOOD, C.
Autonomic control of fetal heart rate.
Am. J. Obstet. Gynecol. 105 (1969) 949

188. RICHTER, R.
Evaluation of success in treatment of threatening premature labor by betamimetic drugs.
Am. J. Obstet. Gynecol. 127 (1977) 482

189. RICHTER, R.
WIEST, W.
Tokolyse mit Berücksichtigung der Nebenwirkungen.
Gynäkologe 11 (1978) 29

190. RIEGEL, K.
SELBMANN, H.K.
Perinatale kindliche Mortalität versus Morbidität aus der Sicht des Kinderarztes.
Arch. Gynaekol. 228 (1979) 88

191. RIES, G.H.
Kasuistische Mitteilung über das Auftreten Myokardischämie unter medikamentöser Tokolyse mit Ritodrine.
Geburtshilfe Frauenheilk. 39 (1979) 33

192. RÜPKE, F.
WORASCHK, H.J.
SEIFERT, B.
The administration of beta-sympathomimetic agents in obstetric emergencies.
In: Labour inhibition- betamimetic drugs in obstetrics.
Hrsg.: Weidinger, H.
Fischer, Stuttgart - New York, 1977

193. ROGGE, P.
YOUNG, S.
GOODLIN, R.
Post-partum pulmonary oedema associated with preventive therapy for premature labour.
Lancet 1 (1979) 1026

194. ROMINGER, K.L.
Zur Pharmakokinetik von Partusisten.
In: Fenoterol (Partusisten R) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie.
Hrsg.: Jung, H., Friedrich, E.
Thieme, Stuttgart, 1978

195. RONA, G.
CHAPPEL, C.I.
BALAZS, T.
GAUDRY, R.
An infarct-like myocardial lesion and other toxic manifestations produced by isoproterenol in the rat.
Arch. Pathol. 67 (1958) 443

196. ROSSI, M.A.
Experimental epinephrinogenic pneumopathy.
Beitr. Pathol. 149 (1973) 1

197. ROVINSKY, J.J.
JAFFIN, H.
Cardiovascular hemodynamics in pregnancy - 1. Blood and plasma volumes in multiple pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 93 (1965) 1

198. ROVINSKY, J.J.
JAFFIN, H.
Cardiovascular hemodynamics in pregnancy. - 2. Cardiac output and left ventricular work in multiple pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 95 (1966) 781

199. ROVINSKY, J.J.
JAFFIN, H.
Cardiovascular hemodynamics in pregnancy. - 3. Cardiac rate, stroke volume, total peripheral resistance, and central blood volume in multiple pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 95 (1966) 787

200. RUCKER, M.P.
South. Med. J. 18 (1925) 412

201. ROTHER, K.
Die tokclytische Wirkung der Substanz Th 1165a bei oraler Applikation.
In: Th 1165a (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie.
Hrsg.: Jung, H., Klöck, F.K.
Thieme, Stuttgart, 1975

202. RYDEN, G.
The effect of salbutamol and terbutaline in the management of premature labour.
Acta Obstet. Gynaecol. Scand. 56 (1977) 293

203. SALING, E.
Möglichkeiten und Grenzen der Tokolyse.
Arch. Gynaekol. 228 (1979) 67

204. SALING, E.
Prämaturitäts- und Dysmaturitäts-Präventions-programm (PDP-Programm).
Z. Geburtshilfe Perinatol. 176 (1972) 70

205. SANNERSTEDT, R.
Der Einfluß der ß-Blockade auf die periphere Blutzirkulation.
In: Herz-Kreislauf-Information.
Schriftenreihe ASTRA Chemicals GmbH, 1978

206. SCHLOTTER, C.M.
CONRADT, A.
JÄGER, E.
Beziehung zwischen dem Muster der Nebenwirkungen und unterschiedlicher Applikation sowie Indikation von PG F2a zur Schwangerschaftsterminierung.
In: Prostaglandine in Geburtshilfe und Gynäkologie.
Schriftenreihe Upjohn GmbH, Heppenheim/Bergstraße, 1978

207. SCHMIDT, E.
GUTHOFF, W.
MONTEFERING, H.
Säuglingssterblichkeit 1973 - Prospektive Einzelfallanalyse im Stadtgebiet von Düsseldorf.
Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien, 1974

208. SCHMIDT, E.W.
MEINEN, K.
BENDER, W.
Fetal damage caused by tocolytic therapy with beta-adrenergics.
6th Europ. Congress of Perinatal Madicine, Vienna, 1978, Nr. 169

209. SCHÖNHÖFER, P.S.
Die Stoffwechselwirkungen von ß-Adrenergika. In: Th 1165a (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie.
Hrsg.: Jung, H., Klöck, F.K.
Thieme, Stuttgart, 1975

210. SCHOLTES, G.
Rundtisch-Diskussion.
Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie in Berlin, Sitzung vom 10.11.76
Geburtshilfe Frauenheilk. 37 (1977) 194

211. SCHOLZ, H.
Physiologische und pharmakologische Grundlagen der Therapie mit sogenannten Calcium-Antagonisten.
Dtsch. Ärztebl. 7 (1980) 381

212. SCHOTT, G.
EHRIG, E.
Intrauterine Druckmessungen bei extraamnialer Abortinduktion mit Prostaglandin F2a.
Zentralbl. Gynaekol. 100 (1978) 805

213. SCHNEIDER-AFFELD, F.
KUBLI, F.
Kurzzeittokolyse von Prostaglandinwehen - Fenoterol und Diazoxid im Vergleich.
Arch. Gynaekol. 225 (1978) 67

214. SCHWARZ, R.
Das Verhalten des Kreislaufs in der normalen Schwangerschaft. - 4. Schlagvolumen, Herzminutenvolumen.
Arch. Gynaekol. 200 (1965) 348

215. SHANKS, R.G.
CARRUTHERS, S.G.
KELLY, J.G.
Mc DEVITT, D.G.
Correlation of reduction of exercise heart rate with blood levels of atenolol after oral and intravenous administration.
Postgrad. Med. J. 53 (1977) 70

216. SILL, V.
In: β_2-Sympathomimetika - Forschung und Klinik.
Hrsg.: Sill, V. Schriftenreihe ASTRA Chemicals GmbH, 1977

217. SINGH, B.N.
NISBET, H.D.
HARRIS, E.H.
WHITLOCK, R.M.L.
A comparison of the actions of ICI 66082 and propanolol on cardiac and peripherial ß-adrenoceptors.
Eur. J. Pharmacol. 34 (1975) 75

218. SIWALDOWSKI, W.
ARAVANIS, C.
WORTHEN, M.
LUISADA, A.A.
Mechanism of adrenalin pulmonary edema and its prevention by narcotics and autonomic blockers.
Chest 57 (1970) 554

219. SHÖSTRAND, T.
Regulation of blood volume.
In: Handbook of physiology, Vol. 1, 58
Hrsg.: Hamilton, W.F., Dow, P.
Waverly Press Inc., Baltimore, 1962

220. SÖRENBY, L.
Anti-allergic properties of ß-sympathomimetics.
In: ß-Sympathikomimetika - Forschung und Klinik
Hrsg.: Sill, V, Schriftenreihe ASTRA Chemical GmbH, 1977

221. SÖRENSEN, S.
Adult respiratory-distress syndrome in salicylate intoxication.
Lancet (1979) 1025

222. STARLING, E.H.
Lancet (1896) 1266

223. STEMBERA, Z.K.
HODR, J.
The "exercise test" as an early diagnostic aid for foetal distress.
In: Intrauterine dangers to the fetus.
Hrsg.: Horsky, J., Stembera, Z.K.
Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1967, 349

224. STEYER, M.
TERINDE, R.
HERBERGER, J.
STRASSER, K.
HEIDENREICH, J.
Tokolyse Prostaglandin induzierter Wehen in der Frühschwangerschaft.
In: Prostaglandine in Geburtshilfe und Gynäkologie.
Schriftenreihe Upjohn GmbH, Heppenheim/Bergstraße, 1978

225. STEYER, M.
RINK, K.
SCHLESING, H.
MORGENSTERN, J.
HEIDENREICH, J.
Serumkreatinkinase MB während Fenoterol-Tokolyse.
Z. Geburtshilfe Perinatol. 183 (1979) 339

226. STÜTZER, H.
Experimentelle toxikologische Erfahrungen mit Partusisten R (Fenoterol), Orciprenalin und Isoprenalin.
In: Kardiale Probleme bei der Tokolyse.
Hrsg.: Hillemanns, H.G., Trolp, R.
Enke, Stuttgart, 1978

227. STRIGL, R.
GASTROPH, G.
HEGE, H.G.
DÖRING, P.
MEHRING, W.
Nachweis von Verapamil im mütterlichen und fetalen Blut des Menschen.
Geburtshilfe Frauenheilk. 40 (1980) 496

228. STRIGL, R.
PFEIFFER, U.
ERHARDT, W.
BLOMEL, G.
Bietet der Kalziumantagonist Verapamil bei der Tokolyse mit Beta-Sympathikomimetika den erwarteten Schutz vor Myokardschäden?
Geburtshilfe Frauenheilk. 40 (1980) 500

229. STRUBELT, O.
SIEGERS, C.P.
Role of cardiovascular and ionic changes in pathogenesis and prevention of isoprenalin-induced cardiac necrosis.
Recent Adv. Stud. Cardiac Struct. Metab.
6 (1975) 135

230. STUBBLEFIELD, P.G.
Pulmonary edema occuring after therapy with dexamethasone and terbutaline for premature labor.
Am. J. Obstet. Gynecol. 132 (1978) 342

231. SURANYI, S.
ENDRÖDI, I.
BAN, I.
NAGY, J.
ZSIGMOND, K.
Uterine relaxation with betamimetics and alcohol.
In: Labour inhibition - betamimetic drugs in obstetrics.
Hrsg.: Weidinger, H.
Fischer, Stuttgart - New York, 1977

232. TAGGART, P.
CARRUTHERS, M.E.
SOMERVILLE, W.
Kardiologische Aspekte der Betablockade in Streßsituationen.
In: Die Betablocker - Gegenwart und Zukunft.
Hrsg.: Schweizer, W.
Huber, Bern - Stuttgart - Wien, 1976

233. TAGGART, P.
BOONZAIER, D.
MARCHOMICHELAKIS, J.
MOSCOSO, G.
SOMERVILLE, W.
The influence of metoprolol on central haemodynamics during exercise.
In: Modern aspects of beta-blocker therapy.
Hrsg.: Birdwood, G.F.B., Wink, C.A.S.
Schriftenreihe Ciba-Geigy, Basel, 1978

234. TAKENAKA, F.
Effects of isoproterenol and some other drugs on high energy phosphate metabolism in rat myocardium.
Recent Adv. Stud. Cardiac Struct. Metab.
6 (1975) 151

235. THALHAMMER, O.
Verhütung von Frühgeburt und pränataler Dystrophie.
Z. Geburtshilfe Perinatol. 177 (1973) 169

236. THIRINGER, G.
SVEDMYR, N.
Evaluation of skeletal muscle tremor due to bronchodilator agents.
Scand. J. Resp. Dis. 56 (1975) 93

237. THIRINGER, G.
SVEDMYR, N.
Interaction of orally administered metoprolol, practolol and propranolol with isoprenaline in asthmatics.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 10 (1976) 163

238. TINGA, D.J.
AARNOUDSE, J.G.
Post-partum pulmonary oedema associated with preventive therapy for premature labour.
Lancet 1 (1979) 1026

239. TRAUNECKER, W.
Extrauterine pharmakologische Wirkungen von Partusisten (Th 1165a).
In: Th 1165a (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie.
Hrsg.: Jung, H., Klöck, F.K.
Thieme, Stuttgart, 1975

240. TROLP, R.
IRMER, M.
BERNIUS, U.
POHL, C.
STEIM, H.
HILLEMANNS, H.G.
Tokolyseerfolge unter Fenoterol-Monotherapie und Fenoterol in Kombination mit einem kardioselektiven ß-Blocker.
Geburtshilfe Frauenheilk. 40 (1980) 603

241. TOCKE, M.
PRINZ, H.
WOKECK, J.
Soziale Schicht und Gesundheitsverhalten während der Schwangerschaft.
Münch. Med. Wochenschr. 113 (1975) 341

242. SACHS, L.
Statistische Auswertungsmethoden.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1972

243. UELAND, K.
Maternal cardiovascular dynamics.
VII. Intrapartum blood volume changes.
Am. J. Obstet. Gynecol. 126 (1976) 671

244. UNBEHAUN, V.
Effects of sympathomimetic tocolytic agents on the fetus.
J. Perinat. Med. 2 (1974) 17

245. VÖLKEL, N.
Konzentration der zyklischen Nucleotide cAMP und cGMP in chronisch hypoxischen Lungen unter dem Einfluß von ß-Sympathomimetika, Aminophyllin und 6-Methylprednisolon
In: $ß_2$-Sympathikomimetika - Forschung und Klinik.
Hrsg.: Sill, V. Schriftenreihe ASTRA Chemicals GmbH, 1977

246. WAGNER, J.
Zur Pharmakologie der ß-Sympathomimetika.
In: $ß_2$-Sympathikomimetika - Forschung und Klinik.
Hrsg.: Sill, V., Schriftenreihe ASTRA Chemicals GmbH, 1977

247. WALTERS, W.A.W.
Mac GREGOR, W.G.
HILLS, M.
Cardiac output at rest during pregnancy and the puerperium.
Clin. Sci. 30 (1966) 1

248. WANSBROUGH, H.
NAKANISHI, H.
WOOD, C.
Effect of epinephrine on human uterine activity in vitro and in vivo.
Obstet. Gynecol. 30 (1967) 779

249. WANSBROUGH, H.
NAKANISHI, H.
WOOD, C.
The effect of adrenergic receptor blocking drugs on the human uterus.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth.
75 (1968) 189

250. WARKENTIN, B.
SPANDAU, M.
Wehenstärke und Wehenabstand. Ein Beitrag zur Frage der Entstehung und Ausbreitung der uterinen Kontraktion.
Z. Geburtshilfe Perinatol. 184 (1980) 128

251. WEIDINGER, H.
Neuere Modellvorstellungen zur Wirkung der ß-Adrenergika am Uterus.
In: Th 1165a (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie.
Hrsg.: Jung, H., Klöck, F.K.
Thieme, Stuttgart, 1975

252. WEIDINGER, H.
Workshop "current status of tocolysis" labour inhibition.
In: Labour inhibition - betamimetic drugs in obstetrics.
Hrsg.: Weidinger, H.
Fischer, Stuttgart - New York, 1977

253. WEIDINGER, H.
Rundtisch-Diskussion.
Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie in Berlin, Sitzung vom 10.11.76
Geburtshilfe Frauenheilk. 37 (1977) 194

254. WEIDINGER, H.
HOFMANN, W.D.
WIEST, W.
SCHLEICH, A.
SCHRÖTER, D.
Histologische Befunde nach Inkubation von fötalen menschlichen Herzen mit Partusistent®.
In: Kardiale Probleme bei der Tokolyse.
Hrsg.: Hillemanns, H.G., Trolp, R.
Enke, Stuttgart, 1978

255. WENTZ, A.C.
THOMPSON, B.H.
KING, T.M.
Posterior carvical rupture following prostaglandin-induced midtrimester abortion.
Am. J. Obstet. Gynecol. 118 (1974) 210

256. WESSELIUS-DE CASPARIS,A.
THIERY, M.
YO LE SIAN, A.
BAUMGARTEN, K.
BROSENS, I.
GAMISANS, O.
STOLK, J.G.
VIVIER, W.
Results of double-blind, multicenter study with ritodrine in premature labour.
Brit. Med. J. 3 (1971) 144

257. WELLSTEIN, A.
BREINL, H.
MEINEN, K.
SCHMIDT, E.W.
Zur Frage der Myokardschädigung durch Fenoterol.
Z. Geburtshilfe Perinatol. 181 (1977) 402

258. WIECHELL, H.
Intrauterine Druckverhältnisse bei im 1. und 2. Trimenon durch Prostaglandin ausgelöster Wehentätigkeit.
In: Prostaglandine in Geburtshilfe und Gynäkologie.
Schriftenreihe Upjohn GmbH, Heppenheim/Bergstraße, 1978

259. WIEST, W.
SCHLEICH, A.
HOFMANN, W.
WEIDINGER, H.
SCHROETER, D.
HILTMANN, W.D.
Parenchymnekrosen am menschlichen Herzen unter Tokolyse.
In: Fenoterol (Partusisten ^{R}) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie.
Hrsg.: Jung, H., Friedrich, H.
Thieme, Stuttgart, 1978

260. WIEST, W.
SMIESKOL, M.
Stellenwert der Tokolyse im Rahmen des Frühgeburtenproblems.
Arch. Gynaekol. 228 (1979) 162

261. WINGERUP, L.
ULMSTEN, U.
ANDERSSON, K.E.
Ripening of the cervix by intracervical application of PGE_2-gel before termination of pregnancy with dilatation and evacuation.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 84 (1979) 15

262. WINNER, W.
ROMNEY, S.L.
Cardiovascular responses to labor and delivery.
95 (1966) 1104

263. WOLFF, F.
MEIER, U.
BOLTE, A.
Untersuchungen zum Pathomechanismus schwerer kardiopulmonaler Komplikationen unter tokolytischer Behandlung mit ß-adrenergen Substanzen und Betamethason.
Z. Geburtshilfe Perinatol. 183 (1979) 343

264. WOOLFSON, J.
STEER, P.J.
BASHFORD, C.C.
RANDALL, N.J.
The measurement of uterine activity in induced labour.
Br. J. Obstet. Gynaecol. 83 (1976) 934

265. WORTHEN, M.
PLACIK, B.
ARGANO, B.
Mc CANNON, D.M.
LUISADA, A.A.
On the mechanism of epinephrine-induced pulmonary edema.
Jap. Heart J. 10 (1969) 133

266. WORTHEN, M.
ARGANO, B.
SIWALDOWSKI, W.
BRUCE, A.W.
Mc CANNON, D.M.
LUISADA, A.A.
Epinephrine-induced pulmonary edema in cross-circulated animals.
Jap. Heart J. 10 (1969) 142

267. ZAHN, V.
BITTNER, S.
ZACH, H.P.
Notfalltokolyse.
Geburtshilfe Frauenheilk. 37 (1977) 207

268. ZANDVOORT, J.A.
The use of ß-mimetic drugs in the first stage of labor.
In: Th 1165a (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie.
Hrsg.: Jung, H., Klöck, F.K.
Thieme, Stuttgart, 1975

269. ZILIANTI, M.
ALLER, J.
Action of orciprenaline on uterine contractility during labor, maternal cardiovascular system, fetal heart rate, and acid-base balance.
Am. J. Obstet. Gynecol. 109 (1971) 1073

270. ZWEIFACH, B.W.
NAGLER, A.L.
THOMAS, L.
The role of epinephrine in the reactions produced by the endotoxins of gramnegative bacteria.
J. Exper. Med. 104 (1956) 881

Danksagung

Herrn Prof. L. Beck danke ich für die Gelegenheit zu effektiver, zielgerichteter Forschung und für sein Interesse an der Durchführung der Untersuchungen.

Herrn Prof. W. Staib verdanke ich die Motivierung zu wissenschaftlicher Arbeit während der vorausgegangenen theoretischen Lehrjahre in der Biochemie.

Den Herren Prof. J. Heidenreich und Prof. G. Arnold bin ich für wertvolle Anregungen zum Thema der Arbeit dankbar. Sie fanden trotz großer Inanspruchnahme immer wieder Zeit für fachliche Beratungen bei der Diskussion der Ergebnisse. Ich erinnere mich auch in Dankbarkeit der hilfreichen Ratschläge von Herrn Prof. W. Lochner.

Herr Prof. J. Morgenstern und Herr Dipl. Phys. Dr.H. Schmidt waren mir bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse behilflich, wofür ich an dieser Stelle ebenfalls meinen Dank aussprechen möchte.

Schließlich gilt mein Dank den Schwestern und Hebammen der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf, die mich bei der praktischen Durchführung der Untersuchungen unterstützten.